Aus der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. D. Plester

Zum Stand des Sjögren-Syndroms

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
GABRIELE EBERT
geb. Scheiding
aus Sigmaringen

1987

OSAK.
LEKCYI
PAŃ.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0027

Aus der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. D. Plester

Zum Stand des Sjögren-Syndroms

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
GABRIELE EBERT
geb. Scheiding
aus Sigmaringen

1987

Dekan:	Professor Dr. J. Dichgans
1. Berichterstatter:	Professor Dr. E. Steinbach
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. H. Wiethölter

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. Einleitung 1

2. Ausführliche Literaturübersicht 3

2.1 Geschichte des Sjögren-Syndroms und seiner Ätiologie 3

2.2 Sjögren-Syndrom - Mikulicz' Krankheit - benign lymphoepithelial lesion 8

2.2.1 Definitionen 8

2.2.2 Beziehungen der drei Krankheitsbilder zueinander 10

2.3 Das Sjögren-Syndrom heute 14

2.3.1 Definitionen 14

2.3.2 Epidemiologie 14

2.3.3 Geschlechts- und Altersverteilung 15

2.3.4 Klinisches Erscheinungsbild 15

2.3.4.1 Das primäre SS 15

2.3.4.2 Systemische Manifestationen 16

2.3.4.3 Das sekundäre SS 19

2.3.4.3.1 Koinzidenz mit anderen Autoimmunerkrankungen 19

2.3.4.3.2 SS und rheumatoide Arthritis (RA) 19

2.3.4.3.3 SS und systemischer Lupus erythematosus (SLE) 21

2.3.4.4 Zusammentreffen von SS mit anderen Erkrankungen 22

2.3.5 Die Entwicklung eines malignen Lymphoms bei Patienten mit SS 23

2.3.6 Diagnostik 28

2.3.6.1 Klinische Untersuchung 28

2.3.6.2 Labordaten 29

2.3.6.3 Histologie 31

2.3.6.3.1 Lichtmikroskopie 31

2.3.6.3.2 Elektronenmikroskopie 34

Seite

2.3.6.4 Apparative Diagnostik 36
2.3.6.4.1 Thermographie 36
2.3.6.4.2 Sialographie 36
2.3.6.4.3 Speicheldrüsenszintigraphie 37
2.3.7 Immunologie 38
2.3.7.1 Autoantikörper 38
2.3.7.2 Zirkulierende Immunkomplexe beim SS 44
2.3.7.3 HLA-Alloantigene 49
2.3.7.4 Immunregulation 51
2.3.8 Ätiologie 54
2.3.9 Differentialdiagnose 57
2.3.10 Therapie 59

3. Eigene Untersuchungen 62
3.1 Patienten und Methodik 62
3.1.1 Auswahl des Patientengutes 62
3.1.2 Methodik 63
3.1.3 Studienprotokolle mit Krankengeschichten und Histologie 65
3.2 Ergebnisse 78
3.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung 78
3.2.2 Histologie 86
3.2.3 Allgemeine Laboruntersuchungen 88
3.2.4 Immunologische Untersuchungsergebnisse 91

4. Diskussion 94
4.1 Methodenkritik 94
4.1.1 Patientenauswahl 94
4.1.2 Anamnese und klinische Untersuchung 94
4.1.3 Laborchemische und immunologische Untersuchungen 95
4.1.4 Charakter der Arbeit 95

Seite

4.2 Diskussion der Ergebnisse 96
4.2.1 Allgemeines 96
4.2.2 Einteilung der Patienten in Gruppen 96
4.2.3 Diskussion der einzelnen Parameter 98
4.2.3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung 98
4.2.3.2 Klinik und Histologie 100
4.2.3.3 Laborchemische Untersuchungsergebnisse 107
4.2.3.4 Immunologische Untersuchungsergebnisse 110
4.2.4 Kritische Betrachtung aller erhaltenen Daten über die einzelnen Patienten 116
4.3 Schlußfolgerungen 121

5. Zusammenfassung 122

6. Literaturverzeichnis 128

1. **Einleitung**

Das Sjögren-Syndrom (SS) ist eine chronisch-entzündliche Bindegewebserkrankung und gilt heute, nach der rheumatoiden Arthritis, als die zweithäufigste Autoimmunerkrankung. Betroffen sind vor allem Frauen zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr.
Klinisch ist das SS durch Xerostomie und/oder Keratokonjunktivitis sicca und eventuell eine begleitende andere Autoimmunerkrankung - meist rheumatoide Arthritis - charakterisiert. Neben weitgehend unspezifischen Veränderungen im Blutbild, wie hypochromer Anämie und Leukopenie, finden sich eine Vielzahl immunologischer Veränderungen, wie Hypergammaglobulinämie und Autoantikörper, im Serum dieser Patienten.

Da die Xerostomie und Xerophthalmie als isolierte "Sicca Symtomatik" oft als gegeben und höchstens symptomatisch therapierbar angesehen werden, sind es heute vor allem Internisten, die diese Patienten aufgrund der begleitenden Bindegewebserkrankung immer wieder sehen und die Diagnose eines SS nicht zuletzt durch blutchemische und immunologische Untersuchungen sichern.

Ziel dieser Arbeit ist es nun zum einen, eine ausführliche Zusammenfassung der Veröffentlichungen zum Thema SS zu geben, mit einem Schwerpunkt auf der Immunologie, dem Gebiet, auf dem sich in den letzten Jahren die meisten Neuerungen ergeben haben.

Zum anderen soll die Problematik der Diagnosestellung eines SS aus der Sicht des Hals-Nasen-Ohren-Arztes dargestellt werden. Er sieht die Patienten unter dem Aspekt meist rezidivierender Parotisschwellungen und erhält nach der Probeexzision oder Operation den histologischen Befund einer myoepithelialen Sialadenitis bzw. Parotitis oder Immunparo-

titis.
Ausgehend von diesem histologischen Befund sollen Patienten der Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik Tübingen klinisch und serologisch nachuntersucht und die Ergebnisse mit dem heutigen Stand des Wissens über das SS verglichen werden.

Die spezielle Fragestellung hierbei ist, inwieweit bei den einzelnen Patienten die histologische Diagnose mit den beim SS zu erwartenden klinischen und immunologischen Untersuchungsergebnissen korreliert, und - damit zusammenhängend - ob der histologische Befund einer myoepithelialen Sialadenitis oder Immunparotitis mit der Diagnose eines SS gleichgesetzt werden kann. Und wenn nicht, durch welches möglichst einfache Untersuchungsprogramm die Sicherung der Diagnose SS möglich ist.

2. Ausführliche Literaturübersicht

2.1 Geschichte des Sjögren Syndroms und seiner Atiologie

Die Anfänge des SS gehen in erster Linie auf Augenärzte zurück. Vereinzelte Fälle von Trockenheit der Augen, von Nase, Mund- und Rachenraum und des Respirationstraktes waren schon veröffentlicht worden. Es waren aber reine Beschreibungen einer Beobachtung von Atrophie der Schleimhäute mit darauffolgender Trockenheit (36, 142).

Augenärzte waren es auch, die das Auftreten einer Keratokonjunktivitis sicca (Kks) als unvermeidbare Folge versiegender Tränensekretion beobachteten (7, 23, 126) und auch schon das gleichzeitige Auftreten von Keratokonjunktivitis sicca und chronischer Arthritis beschrieben (63, 75, 76, 159).

Hendrik Sjögren, ebenfalls Augenarzt, vermutete als erster eine Allgemeinerkrankung, nachdem er 19 Fälle von Keratokonjunktivitis sicca näher untersucht hatte.

> "Von der Krankheit ist bekannt: schleichender Beginn, chronischer Verlauf mit Remissionen, Vorkommen überwiegend bei Frauen reifen Alters. Subjektive Beschwerden: Juckreiz, Fremdkörpergefühl, Lichtscheu, Gefühl der Trockenheit im Auge und Unvermögen zu weinen; Herabsetzung der Sehleistung ...
>
> Außerdem wurde das Zusammentreffen beobachtet mit: Herabsetzung der Speichelsekretion, periodischer Parotisschwellung, Atrophie der Zungen- und Mundschleimhaut, Ausfallen der Zähne, Sistieren der Schweißsekretion, arthritischen Veränderungen ...
>
> Das häufige Zusammentreffen ... weist darauf hin, daß wir es mit einer Allgemeinkrankheit zu tun haben."
>
> Acta Ophthal. 1933 (135)

In den folgenden Jahren vervollständigte Sjögren die Beschreibung der Symptomatologie des später nach ihm benannten Syndroms weiter: Stets erhöhte Blutsenkungsreaktion und subfebrile Temperaturen, zum Teil mit leicht febrilen Zacken, fast immer eine Lymphozytose und mäßige Anämie, herabgesetzte Kohlenhydrattoleranz, vereinzelt leichte Eosinophilie. Außerdem Atrophie und Trockenheit der Schleimhäute auch in der Nase, in Pharynx und Larynx und gehäuftes Auftreten von Achylia gastrica (136 - 139).

Histologisch fand er in Tränen-, Speichel- und kleinen Lippendrüsen sowie in den Drüsen der Nase, des Larynx und Pharynx die gleichen Veränderungen - nämlich Parenchymzerfall, Rundzellinfiltrate und Sklerosierung (137).

Die Arthritis, die Sjögren bei seinen Untersuchungen in drei Viertel der Fälle beobachtete, sah er als Arthritis vom chronisch infektiösen Typ an, eventuell mit endokriner Beteiligung. Generell sah er als Ursache des Krankheitsbildes "eine auf dem Wege über die Blutwege zustandegekommene, infektiös oder toxisch bedingte Drüsenkrankheit". Und er betonte die eventuelle Bedeutung der in einer Reihe von Fällen nachgewiesenen Foci als letzter Ursache der Drüsenkrankheit, sowie die Möglichkeit allergisch-anaphylaktischer Prozesse", und nicht zuletzt die mögliche Rolle endokriner Störungen (135).

Seinen früher schon geäußerten Verdacht, daß die Drüsenveränderungen der Sicca-Symptomatik vorausgehen könnten, bestätigte er 1938 (138).
Bei zwei Patienten, die bisher nur die Symptome einer Keratokonjunktivitis sicca gezeigt hatten, entnahm er eine Parotis-PE. Histologisch war schon in diesen symptomlosen Stadien ein Zerfall vereinzelter Drüsenareale zu sehen, mit anschließender Rundzelleinwanderung und Ersatz des Parenchyms

durch Bindegewebe. Diese Reihenfolge der histologischen Veränderungen sprach aber gegen eine bakterielle Ursache.

Sjögren's ersten Veröffentlichungen folgten zahlreiche weitere anderer Autoren, und ebenso zahlreich waren die Theorien zur Ätiologie des Sjögren'schen Symptomenkomplexes.

Grosz (1939) fand in zwei von vier Fällen von SS Perniziosa-Symptomatik und nahm deshalb, auch aufgrund der anderen häufigen Blutbildveränderungen, eine primäre Erkrankung der blutbildenden Organe an (65).
Lisch (1937) beobachtete zwölf Fälle von SS in drei aufeinanderfolgenden Generationen einer Familie mit mehr oder weniger typischer Symptomatik (89).
Lériche (1947) faßte das Krankheitsbild als eine Allgemeinerkrankung des vegetativen Nervensystems auf (88).
Gestützt auf einen erfolgreich mit männlichem Sexualhormon behandelten Fall einer Frau mit SS meinte Brückner, daß die Krankheitserscheinungen auf einer Störung des hormonellen Gleichgewichts beruhen könnten (29).

Zahlreiche Autoren vertraten die Ansicht, daß es sich um eine Avitaminose handele. Stahel bezeichnete das SS als eine A-Avitaminose (134). Jürgens und Pfalz wiesen nach, daß bei Vitamin A-und Panthothensäure-Avitaminose der Ratten Speicheldrüsen- und Schleimhauterkrankungen auftreten, wie sie beim SS vorkommen (75). Allerdings widersprachen Mißerfolge in der Vitaminbehandlung diesen Ergebnissen (60).
Vanotti fand in zwei Fällen von SS eine B_2-Hypovitaminose und eine verzögerte Aufnahme dieser Vitamine bei parenteraler Verabreichung. Er hob aber gleichzeitig hervor, daß dieses Verhalten auch in anderen Fällen chronischer Entzündung zu beobachten sei (154).
Marché (100) und Stenstam (141) stellten die arthritischen Veränderungen in den Vordergrund und betrachteten das Syndrom als ein Symptom der Polyarthritis. Auch Friese und

Linke (57) vertraten die Ansicht, daß avitaminotische und hormonelle Faktoren eine untergeordnete Rolle spielen und sahen den Rheumatismus als Ursache des SS an.
Es folgte eine Reihe weiterer Veröffentlichungen zum Thema "Ätiologie des SS", aber alle Theorien lassen sich auf drei Faktoren als mögliche Ursache für das Auftreten eines SS reduzieren: rheumatisch-allergisch, avitaminotisch und hormonell.
Interessant ist in diesem Zusammenhang noch die Arbeit von Beiglböck und Hoff, wonach alle drei Faktoren eine Rolle spielen:

> "Das Sjögrensche Syndrom ist eine primär rheumatisch (= allergische) Erkrankung mit Befallensein von Organsystemen, die mit dem Stoffwechsel der Mucopolysaccharide in engster Beziehung stehen. Seine Entwicklung wird gefördert, wenn die Gegenwirkung des Cortisons oder des Corpus-luteum-Hormons entfällt. Also bei einer bestimmten hormonellen Unterfunktion, die zugleich das Überwiegen des lymphatischen Apparates (bis zur Entwicklung des Felty-Syndroms) ermöglicht. Die chronisch-rheumatische Entzündung mit ihrer dauernden (und überschießenden) Antikörperproduktion verbraucht Eisen und Vitamine und kann so zu einer sekundären Anämie und Hypovitaminose führen.
> Der diffuse Gefäßschaden beim Sjögrenschen Syndrom kann als eine Art chronischen Gegenstücks zur Purpura rheumatica aufgefaßt werden, wobei jedoch die Gefäßwand Zeit hat, zelluläre Abwehrreaktionen zu entwickeln. In Hinsicht auf die Systemerkrankung zeigt es hingegen Analogien zu dem akuten Syndrom der Reiterschen Krankheit, die ebenfalls eine Kombination von Gelenk- und Schleimhauterkrankung darstellt." (20)

Tatsächlich war das Zusammentreffen von SS und Felty-Syndrom in einem Fall, und von SS und Purpura Schönlein-Henoch in einem anderen schon einmal beschrieben worden (57). Ebenso war schon über einen Fall von SS berichtet worden, bei welchem eine maligne Nephrosklerose mit Urämie zum Tode geführt hat. "Als Ursache wurde ein generalisierter Rheumatismus mit

teils nekrotisierender, teils proliferierender Arteriitis ... gefunden." (68)
Zuvor hatte schon Böhm als Obduktionsbefund mitgeteilt: "Schwere akute, teils nekrotisierende und proliferierende Endarteriitis der kleinen und mittelgroßen Arterien mit zahlreichen Granulationen, Gefäßverschlüssen und perivaskulären Blutungen, sowie punktförmigen Blutungen, insbesondere in beiden Nieren (maligne Nephrosklerose) sowie in den Speichel-, Schleim- und Tränendrüsen ... (27).

In den folgenden Jahren wurden immer häufiger Fälle von SS veröffentlicht. Die klinischen, histologischen, laborchemischen und vor allem immunologischen Untersuchungsmethoden wurden verfeinert und ausgeweitet, die Theorien zur Genese und Ätiologie des Syndroms konnten damit zum Teil bestätigt werden.
Die eigentliche Ursache dieser Erkrankung aber ist noch unbekannt.

2.2 Sjögren-Syndrom - Mikulicz' Krankheit - benign lymphoepithelial lesion

2.2.1 Definitionen

Mikulicz' Krankheit:

1888 schilderte Johann M.von Mikulicz auf einem Treffen der Gesellschaft für wissenschaftliche Medizin in Königsberg den Fall eines 42-jährigen Mannes mit "eigenartiger, symmetrischer Erkrankung der Thränen- und Speicheldrüsen", die durch bilaterale schmerzlose Schwellung dieser Drüsen charakterisiert war.
1892 veröffentlichte er diesen Fall zusammen mit den Ergebnissen seiner pathohistologischen Untersuchungen. Dabei fiel auf, daß die Lappen- und Läppchenstruktur der Drüsen erhalten geblieben war. Die Hauptmasse des Tumors bestand aber aus kleinen Rundzellen, zwischen denen vereinzelt offensichtlich unveränderte Acini lagen.
Aus diesem Befund und dem gutartigen Verlauf bei seinem Patienten schloß Mikulicz, daß es sich hier um eine geringgradige, chronische Entzündung unbekannter Art handele (104).

Mikulicz' Syndrom:

V. Mikulicz' Veröffentlichung folgte eine große Verwirrung über die Klassifizierung von Tränen- und Speicheldrüsenschwellungen. Viele Fälle wurden als Mikulicz' Krankheit bezeichnet, ohne daß der Histopathologie allzu große Beachtung geschenkt wurde.
V. Brunn unternahm schon 1895 den Versuch einer Klassifizierung, indem er die Patienten mit Tränen- und/oder Speicheldrüsenschwellung in zwei Gruppen unterteilte: solche mit und solche ohne Blutveränderungen, wozu er auch den Befall von Milz und Lymphknoten rechnete (30).

Schaffer und Jacobson präzisierten diese Unterteilung. Zum einen sollte es sich um eine echte Mikulicz' Krankheit unbekannter Ätiologie handeln. Hierzu sollten auch die familiären Formen gehören. Unter Mikulicz' Syndrom subsummierten sie alle Fälle von Tränen- und Speicheldrüsenbefall im Rahmen einer Leukämie, Tuberkulose, Syphilis, Gicht, bei Lymphosarkom, Febris uveoparotidea subchronica und toxisch durch Blei, Jodid etc. (125).

Benign lymphoepithelial lesion:

1952 veröffentlichte Godwin unter dem Titel "Benign Lymphoepithelial Lesion of the Parotid Gland" die Ergebnisse pathologischer Untersuchungen bei 11 Fällen von Parotisschwellung. Die Schwellung war meist einseitig, trat zum Teil aber später auch auf der anderen Seite auf und betraf vor allem Frauen mittleren Alters.
Die Veränderungen bestanden histologisch aus einer Masse von lymphoidem Gewebe mit eingestreuten Epithelzellinseln, die den Ausführungsgängen zugeordnet werden konnten.
Schon Godwin stellte fest, daß diese Veränderungen mit denen bei Mikulicz' Krankheit identisch waren und er forderte, den Eigennamen fallenzulassen und statt dessen die histologische Bezeichnung "benign lymphepithelial lesion" zu verwenden (71).

2.2.2 Beziehungen der drei Krankheitsbilder zueinander

Sjögren selbst wies schon 1940 darauf hin, daß auch bei der Mikulicz' Krankheit vereinzelt das Auftreten einer Sicca-Symptomatik beschrieben worden sei und er zog die Mikulicz' Krankheit als mögliche Ursache des von ihm beschriebenen Symptomenkomplexes in Betracht. Gleichzeitig betonte er aber, daß die Mikulicz' Krankheit in erster Linie durch Schwellung der Parotis und eventuell auch anderer Speichel- bzw. Tränendrüsen charakterisiert sei und die Patienten vor allem deswegen den Arzt aufsuchten. Beim SS dagegen stehe die Keratokonjunktivitis sicca im Vordergrund, der nur selten eine Drüsenschwellung vorausgehe (139).
Mikulicz selbst jedoch glaubte, daß die von ihm beschriebene Erkrankung immer auch die Tränendrüsen beträfe, ja daß sie sogar ihren Ursprung in den Tränendrüsen habe und die Speicheldrüsen erst in einem späteren Stadium befalle.

Richtungsweisend war die Arbeit von Morgan und Castleman 1954, die bei einer Gruppe von 18 Fällen die klinischen und pathologischen Aspekte der Mikulicz' Krankheit nochmals genau herausarbeiteten (108). Im Gegensatz zu Mikulicz' Glauben kamen sie dabei zu dem Ergebnis, daß die Veränderungen häufig nur auf eine Speicheldrüse begrenzt sind und die Tränendrüsen seltener befallen werden. Sie wiesen noch einmal darauf hin, daß die Krankheit gutartig ist, chronisch verläuft, vor allem Frauen in der fünften und sechsten Dekade betrifft, und trotz diffuser Vergrößerung der Drüse makroskopisch die Lappenstruktur erhalten bleibt.
Mikroskopisch war das Drüsenparenchym durch Lymphoidzellen ersetzt. Neu war die Beobachtung einer intraduktalen Proliferation von zwei Zellelementen: epitheliale und myoepitheliale Zellen, die epi-myoepitheliale Zellinseln bildeten. Damit war das entscheidende Unterscheidungsmerkmal zum malignen Lymphom gefunden, welches bisher als schwierigste

Differentialdiagnose der Mikulicz' Krankheit angesehen worden war.
Aufgrund gewisser klinischer und pathohistologischer Ähnlichkeiten mit dem SS schien es ihnen außerdem wahrscheinlich, daß die Mikulicz' Krankheit nicht, wie bisher geglaubt, eine eigene klinisch-pathologische Einheit ist, sondern eher eine Manifestation eines mehr generalisierten Symptomenkomplexes - dem SS.

Kurz darauf führte Morgan dann eine vergleichende Untersuchung seiner oben genannten 18 Fälle von Mikulicz' Krankheit und aller bis dahin veröffentlichten Fälle von SS (insgesamt 90) durch und fand Ähnlichkeiten in folgenden Punkten: "ihre klinische Eigenart und ihr Verlauf; die Tendenz, das mittlere Lebensalter zu betreffen; der vorwiegende Befall von Frauen; die identischen histologischen Befunde in Tränen- und Speicheldrüsen; und in beiden Gruppen das gleichzeitige Auftreten ähnlicher zusätzlicher Krankheiten wie Keratokonjunktivitis sicca, Xerostomie und rheumatoide Arthritis ... Dieser Grad von Ähnlichkeit läßt vermuten, daß die beiden Erkrankungen verwandt, wenn nicht gar der gleiche pathologische Prozess sind." (107)

Bisher waren nahezu alle Studien zum SS von Ophthalmologen gemacht worden, hatten also die Keratokonjunktivitis sicca gemeinsam. Das Auftreten von Speicheldrüsenvergrößerungen, Mundtrockenheit und Arthritis war unterschiedlich häufig.

Umgekehrt war in allen Arbeiten zur Mikulicz' Krankheit das Hauptaugenmerk auf die Schwellung der Speichel- und Tränendrüsen gerichtet. Gleichzeitige Erkrankungen wie Keratokonjunktivitis sicca oder Arthritis wurden gar nicht oder nur nebenbei erwähnt.
Die Vergrößerung der Tränendrüsen wurde zum Teil sogar als erforderlich für die Diagnosestellung einer Mikulicz' Krankheit betrachtet, und ihr Fehlen wurde von einigen Autoren

als wichtiger Punkt bezeichnet, um ansonsten ähnliche und verwirrende Fälle von SS abgrenzen zu können (113, 121).

Da Morgan bei seinen Untersuchungen feststellte, daß die Tränendrüsen bei Mikulicz' Krankheit doch weniger häufig betroffen sind, als bis dahin geglaubt, fand er es unzulässig, unklare Fälle nur aufgrund des Vorhandenseins oder Fehlens eines physikalischen Befundes wie der Tränendrüsenschwellung in zwei Einheiten zu unterteilen (107).
Und er präzisierte seine Vermutung von 1953, indem er jetzt in der Mikulicz' Krankheit eine eventuell weniger hoch entwickelte Variante des SS sieht.
Neuss andererseits schloß aus Morgans Untersuchungsergebnissen, daß das SS als eine Variante der Mikulicz' Krankheit aufzufassen sei (115).

Weitere Klarheit in das Durcheinander, was die Zuordnung dieser beiden Krankheitsbilder zueinander betraf, brachten Seifert und Geiler (128). Bei einem Sektionsgut von 900 Fällen untersuchten sie die großen Kopfspeichel- und Tränendrüsen im Hinblick auf die Spezifität, Pathogenese und Differentialdiagnose der zu beobachtenden geweblichen Reaktionen. In sechs Fällen fanden sie ein charakteristisches Bild mit der Trias "starke interstitielle lymphoide Zellinfiltration, deutliche Gerüstsklerose und Parenchymalteration (Atrophie der Endstücke, Gangdyschylien, myoepitheliale Inseln)." Es handelte sich dabei durchweg um Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, zum Teil auch mit Symptomen des SS. Da die myoepithelialen Inseln bei sonst keiner anderen Krankheit beobachtet wurden, betrachteten Seifert und Geiler sie als Gewebebild, das für Speicheldrüsenbeteiligung im Rahmen rheumatischer Erkrankungen spezifisch ist und schlugen die deskriptive Bezeichnung "chronische lymphoidzellige myoepitheliale Sialadenitis" vor.
Außerdem fanden sie bei ihren histologischen Untersuchungen

ein völlig gleichartiges Gewebebild der Speicheldrüsen bei SS, der Mikulicz' Krankheit und der "benign lymphoepithelial lesion".
Dies wurde später von Font und Mitarbeitern weitgehend bestätigt, die bei drei von fünf Fällen von "benign lyphoepithelial lesion" auch klinische Manifestationen des SS fanden. Auch schlugen sie nochmals vor, die Bezeichnung "Mikulicz' Krankheit" zu streichen und statt dessen Godwin's Ausdruck "benign lymphoepithelial lesion" zu benutzen (53).

"Chronische lymphoidzellige myoepitheliale Sialadenitis" und "benign lymphoepithelial lesion" sind also Synonyme für die feingeweblichen Veränderungen in Speichel- bzw. Tränendrüsen bei rheumatischen Erkrankungen.

2.3 Das Sjögren Syndrom heute

2.3.1 Definitionen

Das SS ist durch das Vorhandensein von wenigstens zwei der folgenden drei Kriterien definiert:

1. Keratokonjunktivitis sicca
2. Xerostomie
3. eine weitere definierte chronisch-entzündliche Bindegewebserkrankung

Primäres SS: nur die beiden ersten Kriterien sind erfüllt

Sekundäres SS: zusätzlich zum ersten und/oder zweiten Kriterium ist das dritte erfüllt.

Sicca Syndrom und Sicca Komplex: in der Literatur oft verwendete Begriffe zur Beschreibung der Kriterien 1 und 2. Sie sollten aber vermieden werden, da auch Patienten mit Kriterium 3 unter Sicca-Symptomatik leiden können. Statt dessen sollten generell die Begriffe primäres und sekundäres SS verwendet werden (96).

2.3.2 Epidemiologie

Das SS gilt heute, nach der rheumatoiden Arthritis, als zweithäufigste Autoimmunerkrankung (110). Die genaue Erkrankungshäufigkeit ist nicht bekannt, da wahrscheinlich viele Fälle undiagnostiziert bleiben (110, 130). In etwa der Hälfte der Fälle liegt ein primäres SS vor, bei der anderen Hälfte handelt es sich um ein sekundäres SS (96). Der Verlauf der Erkrankung ist primär gutartig, allerdings sind Übergänge in ein malignes Lymphom vergleichsweise häufiger als bei der Normalbevölkerung (vergl. 2.3.5).

2.3.3 Geschlechts- und Altersverteilung

In der Mehrzahl befällt das SS Frauen, das Verhältnis der Patienten beträgt weiblich : männlich 9 : 1 (96).
Die Erkrankung entwickelt sich meist im Erwachsenenalter, mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Es können aber auch Kinder betroffen sein (25, 97, 130).

2.3.4 Klinisches Erscheinungsbild

2.3.4.1 Das primäre SS

Die oralen und okulären Symptome sind bei primärem SS im allgemeinen stärker ausgeprägt als bei sekundärem SS.

Patienten mit Xerostomie klagen über einen sehr trockenen Mund und Hals, Heiserkeit und Dysphagie. Sie lutschen ständig Bonbons oder kauen Kaugummi und müssen beim Essen zutrinken, damit sie die Bissen schlucken können. Die Zunge ist trocken und gerötet, die Papillen atrophisch. Manchmal ist das Geschmacksempfinden reduziert. Mundwinkelrhagaden und vermehrte Kariesanfälligkeit sind häufig.
Drei Viertel der Patienten haben rezidivierende uni- oder bilaterale Schwellungen der Parotiden oder der anderen großen Mundspeicheldrüsen.

Die Verminderung oder das völlige Fehlen der Tränensekretion führen zu einem ständigen Fremdkörpergefühl in den Augen und der Unfähigkeit, zu weinen. Teilweise fühlen sich die Patienten bei Licht geblendet und das Sehvermögen ist eingeschränkt. Histopathologisch degeneriert das Korneaepithel in Form intra- und extrazellulärer Ödeme, Atrophie und Dyskeratosis. Teile der oberen Epithelschicht schilfern ab und sind als Kornealfilamente sichtbar.

2.3.4.2 **Systemische Manifestationen**

Systemische Manifestationen treten vor allem bei Patienten mit primärem SS auf. Allen diesen Patienten ist gemeinsam, daß sie unter starker Ermüdbarkeit leiden.

Beteiligung anderer exokriner Drüsen:

Der Befall exokriner Drüsen der oberen Luftwege kann sich als trockene Nase mit Rhinitis sicca und in Form gehäufter Sinusitiden und Pharyngitiden mit Heiserkeit äußern.

Der Befall des unteren Respirationstraktes und der Lungen wird mit 9 bis 29 % angegeben (5, 47, 144) und scheint in allen Fällen, gleich, ob bei primärem oder sekundärem SS, ähnlich auszusehen (110).

Die Bronchialdrüsenatrophie führt zu einer extremen Trockenheit, eingedickte muköse Sekrete obstruieren die Bronchien und Bronchiolen und verursachen so sekundär fokale Atelektasen, Bronchiektasen und rezidivierende Infektionen. Des weiteren sind vermehrt Pleuraergüsse, Pleuraverdickungen und -adhäsionen zu beobachten.

Die subjektiven Beschwerden der Patienten sind demnach trockener, unproduktiver Husten, Dyspnoe und immer wieder auftretende Bronchitiden, Pneumonien und Pleuraschmerzen.

Histopathologisch bietet das Lungenparenchym ein Spektrum von Veränderungen, das von der lymphozytär-interstitiellen Pneumonie und Bronchopneumonie über diffuse interstitielle Lungenfibrosen und fibrosierende Alveolitiden bis hin zum Pseudolymphom und malignen Lymphom reicht (47, 144). Zusätzlich können amorphe hyaline Knötchen zu finden sein (31).

Röntgenaufnahmen der Lungen zeigen meist eine diffuse interstitielle Infiltration, deren Bild von feinretikulären Läsionen bis zu feinnodulären und grob-retikulonodulären Läsionen reicht. Weitere Befunde sind, entsprechend den klinischen Bildern, diffus alveoläre Infiltrate, Atelektasen, Bronchiektasen und Pleuraergüsse bzw. -schwarten (144).

Die Lungenfunktionsprüfungen sind bei Patienten mit primärem SS ohne klinische Lungenbeteiligung unauffällig, aber die CO_2-Diffusionskapazität ist bei allen vermindert. Das würde heißen, daß bei primärem SS eine interstitielle Lungenerkrankung ein gängiges Bild ist, auch ohne klinisch offenbare Lungenbeteiligung (117).
Ein anderer Autor fand in 60 % aller Fälle von SS mit Lungenbeteiligung eine restriktive Lungenfunktionsstörung und bei 100 % eine reduzierte CO_2-Diffusionskapazität, die aber nach Korrektur auf das Alveolarvolumen weniger deutlich war. Die Mehrheit der Patienten mit SS (primär oder sekundär) hat also in den belüfteten Lungenanteilen einen normalen Gasaustausch (47).
Auch andere Arbeiten beschreiben bei Patienten mit SS und Lungenbeteiligung entweder eine restriktive Lungenfunktionsstörung oder verminderte Diffusionskapazität oder beides (144).

Die Atrophie der Talg- und Schweißdrüsen kann zu trockener Haut führen, die Atrophie der Genitalschleimhaut zu Pruritus und Dyspareunie.

Schließlich kann der Gastrointestinaltrakt in Form atrophischer Gastritiden, rezidivierender Pankreatitiden sowie die Leber betroffen sein (110).

Extraglanduläre Beteiligung

Bei etwa einem Viertel der Patienten mit SS sind extraglanduläre Beteiligungen zu finden.
Dabei treten Lymphadenopathien, Purpura, Raynaud'sches Phänomen und Myositis beim primären SS häufiger auf. Splenomegalie, Lungenaffektionen und andere lymphoproliferative Prozesse sind bei beiden Formen gleich häufig (110).

Lymphatische Organe: meist sind die axillären Lymphknoten vergrößert (25 - 50 %), gefolgt von den Lymphknoten des Halses, und der Splenomegalie (96).

Nieren: Die am häufigsten zu beobachtenden histologischen Veränderungen der Nieren sind eine interstitielle Lymphozyteninfiltration mit Tubulusatrophie und -fibrose (131, 133, 152). Daneben sind Gefäßveränderungen, zum Teil vom Typus der Periarteriitis nodosa, zu sehen (31).

Im Verhältnis zu Häufigkeit und Schwere der histologischen Nierenläsionen sind gravierende klinische Symptome wie Urämie oder persistierende Hypertonie selten (31).

In vereinzelten Fällen ist eine Hyposthenurie, ein renaltubulärer Azidationsdefekt mit oder ohne Serumazidose, ein nephrogener Diabetes insipidus oder ein Fanconi-Syndrom zu finden (80, 131, 150).

Muskulatur: Sie kann in Form einer indolenten Myositis ohne Muskelenzymerhöhung betroffen sein oder sich als diffuse Myalgie bemerkbar machen. Der Prozess kann aber auch langsam bis zur Muskelatrophie und -fibrose fortschreiten (43, 134).

Histologisch können Lymphozyteninfiltrate, besonders in der Umgebung der kleinen Blutgefäße, zu finden sein (96).

Gefäßsystem: Der Befall des Gefäßsystems äußert sich meist als Vasculitis, die als Purpura, Mononeuritis multiplex und

Immunkomplexnephritis in Erscheinung treten kann (24, 91, 156).

Neurologische Affektionen: Mit Ausnahme einer isolierten Trigeminusneuralgie, schienen Beteiligungen des ZNS und peripheren Nervensystems selten zu sein (81, 122).

2.3.4.3 Das sekundäre SS

2.3.4.3.1 Koinzidenz mit anderen Autoimmunerkrankungen

- rheumatoide Arthritis (RA) 50 - 80 % (32, 43)
- systemischer Lupus Erythematosus (SLE) 5 - 10 % (71)
- Sklerodermie 5 - 8 % (34)
- primäre biliäre Zirrhose (4, 46)
- Vaskulitis
- Dermatomyositis, Polymyositis 2 - 4 % (34)
- Thyreoiditis Hashimoto 5 % (72)
- chronisch aktive Hepatitis
- gemischte Kryoglobulinämie
- mixed connective tissue disease (MCTD)
- hypergammaglobulinämische Purpura (110)

2.3.4.3.2 SS und rheumatoide Arthritis (RA)

Wegen der Häufigkeit der Kombination von SS mit RA soll auf die klinischen und serologischen Unterschiede zwischen diesen Patienten und solchen mit primärem SS näher eingegangen werden. Moutsopoulos fand bei vergleichenden Untersuchungen keine bedeutenden Unterschiede im durchschnittlichen Lebensalter bei Diagnosestellung, in der Serumkonzentration von C_3-Immunglobulin oder Rheumafaktor und der Histopathologie der Speicheldrüsen. Ebenso waren Splenomegalie, Lungenbetei-

ligung, Lymphome und Makroglobulinämie Waldenström bei beiden Gruppen gleich häufig.
Deutliche Unterschiede bestanden aber in der Inzidenz rezidivierender Parotisschwellungen, Lymphadenopathien, Purpura, Raynaud'schem Phänomen, renaler Beteiligung und Myositis - sie waren bei primärem SS häufiger anzutreffen als bei Patienten mit SS und RA.

Es bestehen also identische histologische Veränderungen der exokrinen Drüsen bei Patienten mit unterschiedlichen klinischen Symptomen. Als mögliche Erklärung hierfür zieht Moutsopoulos die Beobachtung heran, die bei Empfängern allogener Knochenmarkstransplantate gemacht worden war: etwa ein Jahr nach der Transplantation entwickelten diese Patienten eine Xerostomie oder Keratokonjuntivitis sicca oder beides. Sie hatten zwar keine rezidivierenden Parotisschwellungen, positive Rheumafaktoren oder Antikörper gegen ENA (= extractable nuclear antigen, s. 2.3.7.1), noch waren sie HLA-B 8-Träger (s. 2.3.7.3), aber das histologische Bild der kleinen Speicheldrüsen war von dem bei spontanem SS nicht zu unterscheiden.
Es scheint, daß die bei graft-versus-host Reaktion ständig aktivierten Lymphozyten bei diesen Patienten eine Adhärenz zu den exokrinen Drüsen haben, sich dort ohne ersichtlichen Grund anreichern und sie zerstören.
Ein ähnlicher Mechanismus kann auch bei Patienten mit SS und RA beteiligt sein. Die Tatsache, daß die RA der Diagnose des SS oft um viele Jahre vorausgeht, würde zu dieser Erklärung passen (109).

2.3.4.3.3 SS und systemischer Lupus erythematosus (SLE)

Auch auf diese Patientengruppe soll wegen des relativ häufigen gemeinsamen Auftretens beider Krankheitsbilder bzw. deren Überschneidungen sowohl in klinischer als auch immunologischer Hinsicht näher eingegangen werden.
Die für den SLE typischen klinischen Manifestationen in Form von Fieber, Dermatitis, Alopezie, Gewichtsverlust, Glomerulonephritis, Polyserositis (v. a. Pleuritis und Perikarditis) sowie Lungen-, Herz- und ZNS-Beteiligung sind zwar auch vereinzelt beim SS zu finden, aber doch deutlich seltener. Vor allem stellt sich dann immer die Frage, ob nicht doch gleichzeitig ein SLE vorliegt.
Umgekehrt sind bei Patienten mit SS allein eher das periphere Nervensystem und die Nieren in Form tubulo-interstitieller Veränderungen betroffen. Auch Hepatosplenomegalien sind beim SS häufiger anzutreffen, beim SLE dagegen nie.

Bei beiden Erkrankungen besteht eine immunologische Überaktivität mit dem Hauptmerkmal, daß Autoantikörper vorhanden sind, wobei antinukleäre Antikörper dominieren.
Von diesen sind Antikörper gegen native DNA beim SLE sehr häufig und beim SS selten zu finden.
Antikörper gegen ENA sind bei beiden Erkrankungen zu finden, die Unterschiede liegen hier in der Antwort auf die Untergruppen der ENA (s. 2.3.7.1).
Schließlich sind positive Rheumafaktoren oder Antikörper gegen Gammaglobuline bei Patienten mit primärem SS häufiger.

2.3.4.4 Zusammentreffen von SS mit anderen Erkrankungen

Es gibt eine Vielzahl von Veröffentlichungen über teils relativ seltene Erkrankungen, deren Inzidenz bei Patienten mit SS teilweise deutlich höher ist als bei der Normalbevölkerung.

Diese Erkrankungen bzw. Symptome sollen hier nur aufgelistet werden ohne Anspruch auf Vollständigkeit und nähere Beschreibungen.
Sie sind alle Titeln des Index medicus entnommen.
Raynaud Symptomatik 20 % (146).
Thrombozytopenie, chronische Neutropenie, Granulozytopenie, Felty-Syndrom, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, T-Zell-Lymphom.
Myokardiale Sarkoidose, Myokarditis, Kardiomyopathie, AV-Block bei zwei Kindern einer Mutter mit SS.
Subclavian steal syndrome, pulmonale Hypertonie.
Hypertrophe Neuropathie, ZNS-Manifestationen, nekrotisierende Arteriitis und spinale subarachnoidale Hämorrhagie, polymorphe Meningitis, Horton-Syndrom, Oligophrenie.
Myasthenie, hypokaliämische periodische Lähmug.
Hyperparathyreoidismus, Bartter-Syndrom.
Primäre Amyloidose.
Magenbeteiligung, z. B. Karzinom, Ösophagusstenose, exsudative Enteropathie, Pankreatikopathie, Budd-Chiari-Syndrom, M. Crohn, Porphyria cutanea tarda.
Ichtyosis, Dermatitis herpetiformis, Pigmentanomalien, Photosensibilität.

2.3.5 Die Entwicklung eines malignen Lyphoms bei Patienten mit SS

1950 und 1951 wurden die ersten Beobachtungen eines Lymphoblastoms und Hypersplenie bei Patienten mit SS beschrieben (64, 123). Drei Jahre später erschienen Veröffentlichungen über drei Fälle von Retikulumzell-Sarkom und einen Fall von Makroglobulinämie Waldenström bei insgesamt 58 Patienten mit SS (33, 147).

Weitere Veröffentlichungen über ein Zusammentreffen von SS mit disseminiertem Pseudolymphom, histiozytärem Lymphom, nodulärem und diffusem lymphoretikulärem Lymphom, Thymon und Makroglobulinämie folgten. Das Lymphom ist dabei praktisch immer extraglandulär, primäre Lymphome der Gl. parotis bleiben eine Rarität (15, 33, 44, 56, 74, 119, 123, 129, 147, 148).
Es gibt aber auch Berichte über maligne Lymphome der Speicheldrüsen, bei denen auch das histologische Bild der benignen lymphoepithelialen Läsion vorhanden ist (18, 66, 116). Dabei unterstützt die bestehende Sicca-Symptomatik die Diagnose eines SS - myoepitheliale Zellinseln schließen also die Diagnose eines malignen Lymphoms nicht aus (19).

Der Entwicklung lymphoretikulärer Veränderungen bei Patienten mit SS gehen eine Lymphozyteninfiltration der Speicheldrüsen (die dann zu einer lymphoretikulären Hyperplasie fortschreitet), erhöhte Plasmazellzahlen und die Produktion zirkulierender Antikörper voraus (153). Die Entwicklung einer schweren Autoimmunkrankheit folgt dem Verlust der spezifischen Autoimmunität in den Speicheldrüsen. Der Verlust der spezifischen, gezielten Autoimmunität führt bei einigen dieser Patienten außerdem zu der Entwicklung abnormer oder atypischer lymphoretikulärer Proliferationen: Pseudolymphome, Makroglobulinämien und Hyperglobulinämien, maligne

Lmphome. Die pseudolymphomatöse Reaktion ist die häufigste und vielleicht ein Vorstadium des malignen Lymphoms (s. Abb. 1).

Patienten mit SS und malignen lymphoretikulären Veränderungen werden meist erst in einem späten Stadium vom Arzt gesehen. Sie können diese Veränderungen sowohl aus den klassischen benignen Bedingungen heraus entwickeln, als auch das pseudolymphomatöse Stadium durchlaufen (19).

Hinweise auf die Entstehung eines malignen Lymphoms können dabei abnorme Speicheldrüsenvergrößerungen nach schon länger bestehendem SS sein. Bisher positive Nachweise verschiedener Antikörper verlaufen plötzlich negativ, eine Hypergammaglobulinämie kann zur Hypogammaglobulinämie werden.

Insgesamt haben Patienten mit SS ein 40-fach höheres Risiko, ein malignes Lymphom zu entwickeln als die Normalbevölkerung. Dabei ist das relative Risiko für Patienten mit primärem und sekundärem SS gleich. Aber das relative Risiko für Patienten mit Parotisschwellung in der Anamnese ist etwa 66 im Gegensatz zu Patienten ohne Parotisschwellung, bei denen es 12 ist (84).

Bemerkenswert ist, daß die nodulär-lymphozytischen Lymphome von den B-Zellen ausgehen (90), und daß die meisten der mononukleären Zellen, die das Speicheldrüsengewebe beim SS infiltrieren, ebenfalls B-Lymphozyten sind (38).

Es scheint, daß viele der bis dahin als "histiozytisch" bezeichneten systemischen malignen Proliferationen tatsächlich solche veränderte B-Lymphozyten sind, sogenannte immunoblastischen Sarkome (90).

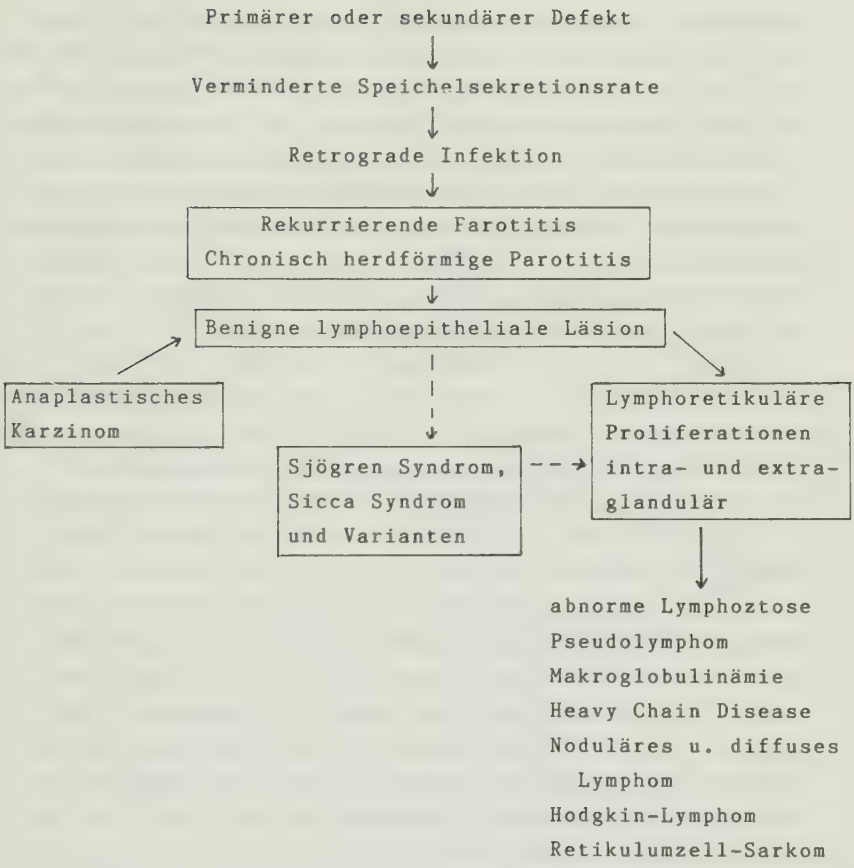

Abb. 1: Speicheldrüsenveränderungen, die zur benignen lymphoepithelialen Läsion führen und hieraus zu der Entwicklung maligner Neoplasien. Diese können sowohl aus der epithelialen als auch lymphoretikulären Komponente der primären Läsion entstehen (nach 19).

Ätiologisch könnte zu der erhöhten Inzidenz maligner Lymphome beim SS die Reduktion der sogenannten "natural killing" (NK)-Aktivität durch periphere mononukleäre Blutzellen beitragen. NK-Zellen sind wahrscheinlich als Effektorzellen in die Abwehr gegen maligne Entartung miteinbezogen.

Beim Menschen sind es große, granulierte mononukleäre Zellen sowohl mit Merkmalen von Lympho- als auch Monozyten. Sie sind funktionell als Zellen definiert, die spontan andere Zellen lysieren können, speziell gewisse lymphoide und hämatopoetische Tumorzellen.
Bei Mäusen führt einerseits eine Verminderung der NK-Zellen durch spezifische Antiseren zu vermehrtem Wachstum einiger Lymphomzellinien, andererseits schützt eine Erhöhung der NK-Aktivität gegen die Entstehung von Malignomen (106).
Bei Patienten mit SS wurde festgestellt, daß sie gegenüber Normalpersonen eine signifikant reduzierte NK-Aktivität haben, und daß außerdem Patienten mit sekundärem SS eine niedrigere Zytotoxizität haben als solche mit primärem SS, wobei der Anteil peripherer mononukleärer Zellen mit NK-Eigenschaften bei diesen Patienten nicht vermindert war.

Die NK-Aktivität wurde in dieser Untersuchung sowohl in Gegenwart von Serum von Patienten mit verminderter NK-Aktivität als auch durch Vorbehandlung der Effektorzellen mit solchem Serum reduziert. Vorbehandlung der "Ziel"-Zellen veränderte die NK-Aktivität nicht.
Die Unterdrückung der NK-Aktivität durch Patientenserum korrelierte dabei nicht mit Antilymphozyten-Antikörper- oder Immunkomplexspiegeln in diesen Seren.
Sowohl die Zugabe von Indometazin als auch von Katalase stellte die NK-Aktivität teilweise wieder her (106).

Diagnostisch ist noch die Verbindung von M. Waldenström mit SS von besonderem Interesse, da das histologische Bild dieser Erkrankung dem der pseudolymphomatösen Phase der atypischen Hyperplasie ähnlich ist oder sogar gleicht.

Patienten mit der benignen, unkomplizierten Form des SS haben normalerweise keine oder nur gering erhöhte IgM-Spiegel im Serum. Wenn sie aber extraglanduläre Infiltrate entwickeln, kann die IgM-Konzentration stark ansteigen, und bei näherer Untersuchung ist das IgM monoklonal, und hiermit die Diagnose des M. Waldenström gesichert (19).

Karzinomatöse Entartung ist ein sehr ungewöhnlicher Verlauf der lymphoepithelialen Läsion der Speicheldrüsen, und viele der berichteten Fälle zeigen eine geographische oder rassistische Disposition (Eskimos, Indianer) (19).

2.3.6 **Diagnostik**

Auch heute noch gilt als typisch für das SS die Symptomentrias Keratokonjuntivitis sicca, rezidivierende Parotisschwellungen mit ausgeprägter Xerostomie und eine begleitende Bindegewebserkrankung, meist RA.
Bei den meisten Patienten finden sich aber nur oligo- oder monosymptomatische Verlaufsformen.
Ein wesentlicher Schritt auf dem Weg zur Diagnosestellung ist also, überhaupt an das SS zu denken.

2.3.6.1 **Klinische Untersuchung**

Speicheldrüsenbeteiligung:
Im Vordergrund steht die meist doppelseitige, selten druckdolente, eher weiche Schwellung der Gl. parotis. Nach Rezidiven kann die Parotis aber auch ausgesprochen derb sein. Seltener sind Schwellungen der Gll. sublingulais und submandibularis.
In fortgeschrittenen Stadien ist dann die Xerostomie das führende Symptom. Aus dem Stenon'schen Gang kann sich auf Druck nur noch dicker, zähflüssiger Speichel entleeren. Die Schleimhäute sind trocken, die Zunge gerötet, mit atropischen Papillen.

Bei der Sialometrie werden unstimulierte Werte der Speichelflußrate von weniger als 1,5 ml/15 min als pathologisch angesehen (96).

Keratokonjunktivitis sicca:
Als screening bietet sich der Schirmer-Test an.
Schirmer 1: Einlegen eines Fließpapierstreifens lateral-unten in den Konjunktivalsack

Schirmer 2: wie Schirmer 1, aber nach vorheriger Lokalanästhesie.
Als pathologisch ist eine Fließstrecke von weniger als 10 mm/ 5 min anzusehen.

Spezifischer ist die Spaltlampenuntersuchung nach Gabe von Bengalrosa oder Fluoreszin. Abgestorbene und teilweise zerstörte Kornealzellen werden angefärbt und sind als Punkte zu sehen.
So diagnostizierte punktuelle Korneaulzerationen und das Bild der Keratitis filamentosa bestätigen die Diagnose einer Keratokonjuntivitis sicca.

2.3.6.2 **Labordaten** (s. Tab. 1 u. 2)

Meist ist die Erythrozytensedimentationsrate beschleunigt und es besteht eine hypo- bis normochrome Anämie, eventuell mit Leukopenie, wobei die Häufigkeiten bei primärem und sekundärem SS etwas differieren.

Eine Hypergammaglobulinämie, die meist eine generelle Vermehrung aller Immunglobulinklassen ist, ist ein charakteristisches Bild bei SS. IgA ist meist nur gering und IgG bis auf das zwei- bis dreifache der Norm erhöht, während IgM bis zum achtfachen der Norm erhöht sein kann (47). Eine Erhöhung der IgM-Fraktion weist häufig auf eine extraglanduläre Beteiligung hin (122).
Dagegen ist eine Verminderung des IgM oft Vorläufer einer generellen Hypogammaglobulinämie und kann ein Hinweis auf die Entwicklung eines malignen Lymphoms bei SS sein (146, s. 2.3.5). Des weiteren sind bei SS Autoantikörper in einem Prozentsatz zu finden, wie sonst nur bei SLE. Unter anderem sind in bis zu 100 % die Rheumafaktoren positiv (s. 2.3.7 Immunologie).

Tab. 1:

BB-Befund	prim. SS (%)	sek. SS (%)	Literatur
beschleunigte ESR	50 - 100	50 - 100	(45, 102, 130)
Anämie	25 - 40	50 - 90	(45, 102, 130)
Leukopenie	25 - 35	0 - 5 bei RA	
		(meist Leukozytose)	(45, 102, 130)
		40 - 70 bei SLE	
relative Lymphozytose	0 - 20	0 - 5 bei RA	(102, 130)
		0 - 5 bei SLE	
		(meist Lymphopenie)	
Eosinophilie	5 - 40	5 - 15 bei RA	(45, 102, 230)

Tab. 2:

		Literatur
Hypergammaglobulinämie	50 - 94 %	(47, 144)
Hypogammaglobulinämie	5 - 6 %	(47, 144)
IgG-Vermehrung	75 - 76 %	(47, 118)
IgM-Vermehrung	59 - 62 %	(47, 118)
IgA-Vermehrung	35 - 53 %	(47, 118)

2.3.6.3 Histologie

2.3.6.3.1 Lichtmikroskopie

Entscheidend für die Diagnosestellung eines SS ist nach wie vor der histologische Befund des Speicheldrüsengewebes, das per Feinnadelbiopsie oder besser durch eine Probeexzision aus der erkrankten Drüse gewonnen wird.
Im Interstitium der Speicheldrüsen, insbesondere der Parotis, ist reichlich lymphoides Gewebe vorhanden, welches bei vielen Allgemeinerkrankungen, lokalen Entzündungen und Adenolypmhomen mitreagiert. Bei allergischen Reaktionen, die sich an der Grundsubstanz des Bindegewebes manifestieren und zu mesenchymaler Proliferation führen, können die dabei auftretenden geweblichen Veränderungen der Speicheldrüsen für einzelne Syndrome weitgehend spezifisch und pathognomonisch sein (127).

Beim SS liegt ein morphologisches Gewebebild vor, welches schon weiter oben als "myoepitheliale Sialadenitis" definiert wurde (128).

> "Die besondere Eigenart der Gewebsreaktion in den Speicheldrüsen besteht in einer Befundtrias, nämlich einer Parenchymalteration (Atrophie der sezernierenden Endstücke, dyschylische Gangveränderungen und Sialektasien), einer starken lymphoiden interstitiellen Zellinfiltration (Lymphozyten, retikulohistiozytäre Zellen, Plasmazellen) - die diffus oder follikulär sein kann (19) - und einer Gerüstsklerose des Drüsenparenchyms.
> Die myoepitheliale Drüsenentzündung tritt systematisiert in den Speicheldrüsen (Gl. parotis, Gl. submandibularis, Gl. sublingualis) und Tränendrüsen auf, erreicht jedoch ihr stärkstes Ausmaß in der Gl. parotis. Als Besonderheit erwähnen Lancaster und Hughes (1963) eine Beteiligung der Gaumendrüsen am Entzündungsprozess (86) (s. auch unten).

> Große diagnostische Bedeutung kommt den myoepithelialen Zellinseln zu. Diese liegen inmitten des Drüsenparenchyms, sind von dichten lymphoiden Zellinfiltrationen umgeben und entstehen aus polsterförmigen Proliferationen von Gangepithelien mit mehr rundlichen Kernen und Myoepithelien mit mehr länglichen Kernen. Die Zellpolster engen die Ganglichtung ein und führen zu einer Aussackung der Basalmembran. Später verschließen sie die Lumina kleiner und mittlerer Speichelgänge, weisen regressive Veränderungen auf (Hyalinisierung; kollagene Umwandlung der Basalmembran; lymphoidzellige Durchsetzung) und schließen zentral oft PAS-positive Substanzen ein, die als Reste eingedickten Gangsekretes anzusehen sind ... Bei hochgradiger Atrophie der sezernierenden Acini besteht die zuweilen tumoröse Speicheldrüsenschwellung histologisch nur noch aus lymphoiden Zellinfiltraten und myoepithelialen Inseln. Mitunter kommt es auch zu einer Vakatwucherung von Fettgewebe."
>
> Seifert 1966 (96)

Dieser ausführlichen Beschreibung ist lediglich noch eine Differenzierung hinzuzufügen: die starke, follikuläre Lymphozyteninfiltration entspricht im Aufbau Lymphfollikeln mit zentral gelegenen T-Lymphozyten, und B-Lymphozyten und Plasmazellen in der Peripherie. Geringe Lymphozyteninfiltrate bestehen nur aus B-Lymphozyten (149).

Für die Entnahmestelle des Biopsiematerials gibt es noch mehrere Möglichkeiten:
So verwertete Cifarelli 1966 Biopsiematerial vom Übergang zwischen hartem und weichem Gaumen zur histologischen Untersuchung der Veränderungen der kleinen Speicheldrüsen und schlug diese Methode zur Diagnostik des SS vor (40).

Kurz darauf propagierten Crisholm und Mason die Lippendrüsenbiopsie als "eine einfache, schmerzlose Methode, die wenig Aufwand erfordert, kaum blutet, keine sichtbare Narbe hinterläßt und ausreichend Informationen liefert!" Dadurch sei vielen Patienten die Biopsie der großen Speicheldrüsen

zu ersparen (42). Diese sei meist dann notwendig, wenn die Symptome und/oder die klinischen und Laboruntersuchungen nicht deutlich genug auf ein SS hinweisen, da in den kleinen Lippendrüsen die charakteristischen Gangproliferationen in Form der myoepithelialen Zellinseln immer fehlen.

Im Gegensatz zu dieser Aussage wird heute aber in vielen Veröffentlichungen gerade die Lippendrüsenbiopsie zur Diagnostiksicherung propagiert, da sie alle beim SS typischen Veränderungen zeige (96).

Batsakis wiederum vertritt die Meinung, daß die klassisch definierte lymphoepitheliale Läsion das Endstadium einer epithelialen Alteration mit charakteristischer Lymphozyteninfiltration des Speicheldrüsengewebes ist, also nicht in allen Fällen bzw. Stadien der Sjögrenschen Erkrankung zu sehen sei.
In der Entwicklung bis zu diesem Stadium hat die Läsion aufeinanderfolgende, chronisch-entzündliche Phasen durchlaufen. Außer für das Endstadium der Erkrankung sind histopathologische Kriterien für die Diagnose äußerst schwierig aufzustellen.
So möchte der Autor die diagnostische Bezeichnung "lymphoepitheliale Läsion" für eine Drüse oder den Teil einer Drüse vorbehalten haben, wo das Parenchym völlig oder fast völlig durch chronisch-entzündliche Infiltrate ersetzt ist und wo nur noch Inseln metaplastisch veränderter Ausführungsgänge zu finden sind. Für Läsionen vor diesen fortgeschrittenen Veränderungen benutzt er die Bezeichnungen chronisch lymphoepitheliale Sialadenitis, chronisch herdförmige Parotitis oder chronisch unspezifische Sialadenitis.
Auch Batsakis betont, daß die myoepithelialen Zellinseln die charakteristischsten Strukturen sind, sofern die Diagnose schon gesichert ist (19). Er sieht die myoepitheliale Sialadenitis also nicht als pathognomonisch an.
Ebenso Seifert, er sieht darin "zunächst nur den Tatbestand

einer besonderen chronischen Entzündung vom Typus einer Immun-Sialadenitis. Ob es sich hierbei um einen lokalen Entzündungsprozeß handelt oder das Teilbild eines Sjögren-Syndroms, kann nur aus den übrigen klinischen Befunden (z. B. Polyarthritis, Ceratoconjunctivitis) entschieden werden." (112)

2.3.6.3.2 **Elektronenmikroskopie**

Trotz der vielen neuen Möglichkeiten der Differenzierung, die die Elektronenmikroskopie bietet, bleibt die Lichtmikroskopie doch die wichtigste Untersuchungsmethode für die Diagnosestellung des SS und ist für die histologische Beurteilung der Biopsien auch völlig ausreichend.
Im Gegenteil, die für das SS typischsten Strukturen, die myoepithelialen Zellinseln, entziehen sich erstaunlicherweise der elektronenmikroskopischen Diagnostik.

In bezug auf die Ätiologie des SS bringt die Elektronenmikroskopie einen neuen Aspekt in die Diskussion ein: die mögliche virale Genese der Erkrankung.
Eine solche virale Genese wird schon bei einigen anderen Autoimmunerkrankungen diskutiert, so beim SLE, der Periarteriitis nodosa, verschiedenen hämolytischen Anämien und degenerativen Erkrankungen des ZNS, bestimmten Formen der Nephritis und Arthritis (51).

Auböck und Albegger fanden bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung der Parotis eines Patienten mit klinisch und lichtmikroskopisch typischem SS ebenfalls virusähnliche Einschlußkörper in den Epithelien der mittleren und kleinen Gefäße, in lymphatischen Zellen und Makrophagen in der Gl. parotis. Sie lagen in den Zysternen des endoplasmatischen Retikulums und setzten sich aus tubulären Einheiten zusam-

men, die untereinander so verbunden waren, daß sie als dreidimensionales Netzwerk imponierten. Die gleichen Strukturen waren in den Endothelien der glomerulären und peritubulären Nierenkapillaren nachweisbar (17).
Damit waren sie identisch mit den Einschlüssen, die insbesondere in den Endothelien der Nierenglomerula bei SLE, aber auch bei anderen Autoimmunerkrankungen gefunden worden waren.
Schon zuvor hatte Shearn (132) solche Einschlußkörper bei zwei Patienten mit SS nachgewiesen, allerdings ebenfalls nur in den Endothelien der Nierenglomerula.

Da die Einschlüsse große Ähnlichkeit mit gewissen Viren der Myxovirusgruppe haben, die zu den RNA-Viren zählen, spricht die Tatsache, daß sie durch RNA-ase fast völlig verdaut werden, für ihre Virusnatur.
Gegen die Virusnatur dieser Einschlüsse spricht der bisher fehlende Nachweis durch Immunfluoreszenz oder ihre Isolierung mittels Zellkulturen (69).

2.3.6.4 Apparative Diagnostik

2.3.6.4.1 Thermographie

Die Thermographie gibt über die Temperaturverteilung auf einer wärmeabstrahlenden Oberfläche Auskunft, z. B. dem menschlichen Körper, und eignet sich besonders für Temperaturvergleiche symmetrischer Bezirke.
So zeigen Sialadenitiden der akuten und chronischen Form bei einseitigem Befall im Thermogramm deutlich wahrnehmbare Temperaturunterschiede, wobei die akuten Formen natürlicherweise deutlicher durch heiße Zonen gekennzeichnet sind als die chronischen.
Entsprechend kann sich beim SS über der befallenen Region vermehrte Wärmeabstrahlung zeigen. Eine Diagnose des SS läßt sich aber durch die Thermographie allein nicht stellen, es sind immer zusätzliche Untersuchungen sowie anamnestische und klinische Hinweise nötig (28).

2.3.6.4.2 Sialographie

Meist wird die gezielte fraktionierte Sialographie durchgeführt, als Kontrastmittel wird Conray-80 verwendet.
Bei chronischen Erkrankungen, vor allem der Gl. parotis, sind entsprechend dem histologischen Befund fibrosierende, sklerosierende und atrophische Degenerationen nachweisbar. In diesen Fällen sind stark ektatische, teilweise bizarr aussehende Ausführungsgänge und deutliche Atrophie der Drüse zu sehen. Man nennt dieses Bild nach seinem Aussehen auch das eines Maulbeerbaumes.

Sialographisch sind beim SS auch relativ häufig kleinere Weichteilverkalkungen nachweisbar, da das in den mehr oder weniger ektatischen Ausführungsgängen persistierende Spei-

cheldrüsensekret zu Eindickungen und Verkalkungen neigt, sowie eine reduzierte Anzahl an Speicheldrüsengängen 2. bis 4. Ordnung (32).

Die Sialographie eignet sich im Rahmen der Speicheldrüsendiagnostik also gut als ergänzende Untersuchung. Artdiagnosen wie Tuberkulose, Heerfordt-Syndrom und auch SS lassen sich aber nicht stellen. Auch hierzu sind zusätzliche anamnestische und klinische Hinweise notwendig (28).

2.3.6.4.3 **Speicheldrüsenszintigraphie**

Im allgemeinen wird die Speicheldrüsenszintigraphie mit ^{99}Tc-Pertechnat und Szintillationszähler durchgeführt. Üblich sind drei bis vier Untersuchungsgänge im Zeitraum von 50 bis 150 Minuten nach Injektion.

Entzündungen der Gll. parotis und submandibularis äußern sich dabei vor allem in der verminderten Speicherung gegenüber der gesunden Seite. Dies kann sich sowohl in einer insgesamt verminderten Aktivität als auch in Bezirken ganz ohne Aktivität ausdrücken. Außerdem kann die spontane Ausscheidungsrate stark reduziert sein.

Bei den Sialadenosen fällt besonders diese reduzierte Ausscheidungsrate auf.
Auch die Speicheldrüsenszintigraphie kann also nur als Hinweis auf ein SS verwertet werden, oder zur Diagnosesicherung dienen (28).

2.3.7 **Immunologie**

Eigentlich zum Abschnitt "Diagnostik" gehörend, soll das Thema "Immunologie" wegen seines Umfanges und seiner Bedeutung gesondert abgehandelt werden.

2.3.7.1 **Autoantikörper** (s. Tab. 3)

Neben den Rheumafaktoren, die bei den meisten Patienten positiv sind, sind vier verschiedene, für das SS spezifische Antikörpertypen bekannt: die organspezifischen Antikörper gegen die Speicheldrüsenausführungsgänge und drei nicht organspezifische Antikörper-Systeme: Anti-SS-A (Ro), Anti-SS-B (La) und Anti-RANA (rheumatoid arthritis associated nuclear antigen) (s. Tab. 3).

Geschichtliche Entwicklung:

Präziptierende AK gegen Extrakte von Speichel- und Tränendrüsen wurden erstmals 1958 von Jones in den Seren von Patienten mit SS nachgewiesen (78).
1961 beschrieben Anderson und Mitarbeiter zwei verschiedene Antigen-Antikörper-Systeme, die sie bei 31 % der Patienten mit primärem SS fanden. Sie nannten diese Antigene SjD (SS, Serum von Patient DON) und SjT (SS, Serum von Patient TRA) (14).
Clark und Mitarbeiter entdeckten 1969 ein zytoplasmatisches Milz-Antigen im Serum von Patienten mit SLE, das sie nach dem Patienten, bei dem es zuerst nachgewiesen worden war, Ro nannten (41). Das Muster der Enzymempfindlichkeit dieses Antigens glich dem des SjD-Antigens.
1974 beschrieben Mattioli und Reichlin einen vor allem gegen zyztoplasmatisches Antigen des humanen Thymus gerichteten Antikörper, anti-La (101). Ein Jahr später fanden Alspaugh

und Tan drei neue Antikörper-Spezifitäten: anti-SS-A und anti-SS-B in Seren von Patienten mit primärem SS und anti-SS-C in Seren von Patienten mit SS und RA (12).

Von einem weiteren Antikörper, dem anti-Ha, der bei Patienten mit primären SS und solchen mit SS und SLE, aber nicht bei Patienten mit SS und RA, im Serum nachweisbar war, wurde später gezeigt, daß er mit dem anti-SS-B identisch ist (3, 11).
Daraufhin wurden in einer gemeinsamen Studie die Patientenseren der verschiedenen Untersucher nochmals getestet, und es stellte sich heraus, daß sowohl Ro und SS-A als auch La und SS-B identische immunologische Antigene sind (9).

Die physikochemischen und klinischen Verbindungen zu SjD und SjT legen den Verdacht nahe, daß SjD in enger Beziehung zu Ro (SS-A) steht und SjT zu La (SS-B). Leider läßt sich das nicht mehr nachweisen, da die Originalseren von Andersons Untersuchung nicht mehr verfügbar sind.

Schließlich RANA, ein Antigen, von dem Alspaugh 1976 zeigte, daß es bei Patienten mit RA zu finden ist, unabhängig davon, ob sie zusätzlich ein SS haben oder nicht. Bei Patienten mit primärem SS dagegen ist es nicht nachweisbar (10).
1978 wurde entdeckt, daß RANA einem Antigen entspricht, das bisher nur in von Epstein-Barr Viren transformierten B-Zelllinien gefunden wurde (8).

Antikörper gegen Speicheldrüsenausführungsgänge:

Die organspezifischen Speicheldrüsenausführungsgang-Antikörper können in der indirekten Immunfluoreszenz gesehen werden. Meist handelt es sich um IgG und wird von der Speicheldrüse und von wenigen anderen Geweben absorbiert (50). Ihr Vorhandensein ist umgekehrt proportional zum Grad der Lymphozyteninfiltration, das heißt, Patienten ohne Speicheldrü-

senausführungsgang-Antikörper haben im allgemeinen massive Lymphozyteninfiltrate in ihren Speicheldrüsen (16). Dies könnte an der Funktion des Antikörpers als blockierender Antikörper liegen, oder es könnte eine Eigenschaft der Lymphozytensubpopulation sein, die diese Antikörper produzieren.

Antinukleäre Antikörper (ANA):

Es müssen vier verschiedene Antigensysteme unterschieden werden: die Desoxyribonukleinsäuren (DNS), die Ribonukleinsäuren (RNS), die Histone und die Ribonukleoproteine (RNP).

Innerhalb der anti-DNS-Antikörper gibt es nochmals Unterschiede: entweder sie reagieren nur mit Einzelstrang = denaturierter DNS oder gleichzeitig mit Einzel- (ss-DNS) und Doppelstrang-DNS (native DNS) oder nur mit der Doppelstrang-DNS (ds-DNS). Für den SLE sind hohe anti-ds-DNS-Titer spezifisch, anti-ss-DNS kann u. a. bei der RA oder chronisch aktiven Hepatitis nachgewiesen werden.

Anti-RNS-Antikörper kommen vor allem bei Patienten mit Sklerodermie vor. Sie besitzen multiple Antigen-Spezifitäten.

Anti-Histon-Antikörper sind ein häufiger Befund bei medikamentös induziertem SLE.

Bei den Nukleoproteinen handelt es sich um Non-Histon-Proteine der Kerne. Sie lassen sich vor allem aus Thymus- und Milzkernen extrahieren und werden deshalb auch unter dem Begriff der extrahierbaren nukleären Antigene (ENA) zusammengefaßt.
Der ENA-Komplex besteht aus den Sm- (Smith-) und RNP-Antigenen, die nur schwer zu trennen sind, sowie aus den Ro- und

La-Antigenen.

Hochtitrige Anti-RNP-Titer können mit dem Sharp-Syndrom (mixed connective tissue disease = MCTD) korreliert werden (aus 22).

Antikörper gegen La kommen nur in Assoziation mit Anti-Ro vor, während die Anti-Ro-Antikörper auch isoliert auftreten können.

Anti-Sm-Antikörper sind beweisend für den SLE. Treten aber gleichzeitig Anti-Ro und Anti-La auf, so läßt sich meist klinisch auch ein Anhalt für ein SS finden.
Dagegen sind Anti-Ro und -La nicht nachweisbar, wenn das SS mit RA kombiniert ist.

In einer Untersuchung von Klippel wurde das Antikörpermuster von Seren verschiedener Patientengruppen verglichen: einmal Patienten mit SLE und Lippenbiopsien, deren kleine Speicheldrüsen das histologische Bild eines SS boten, dann Patienten mit primärem SS und als drittes Patienten mit alleiniger RA.

Als Ergebnis waren bei Patienten mit primärem SS in einem hohen Prozentsatz Antikörper gegen Ro, La und Gammaglobuline nachweisbar. Patienten mit SLE und pathologischer Lippenbiopsie hatten ebenfalls Anti-Ro- und -Gammaglobulin-Antikörper, aber weniger häufig als SS-Patienten. Ganz selten aber waren Anti-La-Antikörper nachweisbar. Bei Patienten mit RA waren Anti-RANA- und -Gammaglobulin-Antikörper stark positiv.
Wenn man also die histologischen Veränderungen der Speicheldrüsen als das wesentliche Merkmal des SS betrachtet, würden diese immunologischen Befunde bedeuten, daß das sekundäre SS bei Patienten mit SLE vom serologischen Standpunkt aus dem primären SS verwandt ist (85).

Über die Beziehung zwischen der Höhe der Antikörpertiter und klinischen Aktivität der Erkrankung ist wenig bekannt.
Es wird allerdings vermutet, daß zum Beispiel Patienten mit nachweisbaren Anti-SS-B-(La-)Antikörpern ein höheres Risiko für einen foudroyanten Krankheitsverlauf und/oder die Entwicklung eines Pseudolymphoms haben (82).

Zusammenfassend kann also gesagt werden:
Patienten mit primärem SS haben in erster Linie Antikörper gegen Ro (SS-A), La (SS-B) und Gammaglobuline, selten Antikörper gegen Speicheldrüsenausführungsgänge und keine anti-RANA-Antikörper. Patienten mit SS und RA haben im Gegensatz dazu eher positive Speicheldrüsenausführungsgang- und anti-RANA-Antikörper-Titer, sind aber eher negativ für anti-La und anti-Ro.
Und schließlich haben Patienten mit SS und SLE meist Antikörper gegen Ro (SS-A), La (SS-B), Sm (Smith) und Gammaglobuline.

Tab. 3:

Häufigkeit verschiedener Autoantikörper (AK) beim primären und sekundären SS:

Autoantikörper	prim. SS (%)	sek. SS (%)	Literatur
Rheumafaktoren (Rf)	52 - 96	84 - 100 bei RA	34
Antinukleäre AK	60 - 90	bis 100	25, 97. 130
Anti-La (SS-B)	44 - 70	0 bei RA, bis 80 bei SLE	105, 157 22, 103
Anti-Ro (SS-A)	60 - 81	weniger als anti-La bei SLE, 0 bei RA	22 103, 105
Anti-RANA	5 - 15	70 - 90 bei RA, 0 - 5 bei SLE	11
Anti-DNA	0 - 5	0 - 5 bei akt. RA, 95 - 100 bei akt. SLE	97
Anti-RNP	6	0 - 10 bei RA, 25 - 35 bei SLE	102, 105
Anti-Sm (Smith)	0	0 - 5 bei RA 25 - 35 bei SLE	102, 105
Anti-Lymphozyten AK	nicht bekannt	60 - 80 bei SLE	102
Speicheldrüsengang-AK	10 - 60	65 - 70	34, 97, 130
Anti-SMA (smooth muscle)	4	11 bei RA 20 - 40	34 97
AMA (antimitochondrial AK)	0 - 15	10 - 30	97
LMA (liver cell membrane AK)	5 -25	20 - 40	97
SKA (skeletal muscle AK)	0 - 10	5 - 20	97

2.3.7.2 Zirkulierende Immunkomplexe beim SS

Nachweis und genauere Bestimmung

Lawlay et al. untersuchten Seren von SS-Patienten auf zirkulierende Immunkomplexe (IK), deren physiko-chemischen Eigenschaften und ihre Relation zur klinischen Ausprägung der Erkrankung. Vier Patientengruppen wurden gebildet: Patienten mit rein glandulärem SS, solche mit extraglandulärer Beteiligung (Vaskulitis, interstitielle Nephritis und Pseudolymphom), Patienten mit SS und RA und solche mit SS und einer anderen Bindegewegserkrankung.
Der Nachweis zirkulierender Antikörper wurde bei allen Patienten mit dem ^{125}I-Clq-Bindungs-Assay (Clq-BA) und bei einem Teil zusätzlich mit dem Raji-Zell-RIA durchgeführt. Voraussetzung für einen IK-Nachweis durch das Raji-Zell-RIA ist die Fähigkeit der IK, Komplement zu binden.

Sie fanden zum einen eine 90 %ige Konkordanz beider Assays, und zum anderen wurden bei 85 % aller Patienten zirkulierende IK nachgewiesen, unabhängig von der Zugehörigkeit zu einer der Patientengruppen.

Bei einem Vergleich der Ergebnisse der beiden Assays mit den jeweiligen Rheumafaktor-Titern wurde kein Zusammenhang zwischen dem Ergebnis des Raji-Zell-RIA und den Rheumafaktoren gefunden, aber zwischen dem Ergebnis des Clq-BA und den Rheumafaktoren bestand ein signifikanter Zusammenhang.

Am deutlichsten war die positive Verknüpfung bei den Patienten mit rein glandulärem SS, weniger deutlich bei den Patienten mit SS und RA bzw. extraglandulärer Beteiligung. Nicht signifikant war der Zusammenhang bei den Patienten mit SS und anderer Bindegewegserkrankung.
Da das Clq-Bindungs-Assay sowohl IgG als auch IgM nachweist, schlossen die Autoren noch durch zwei weitere Tests aus, daß

ein Großteil der Clq-Bindungsaktivität durch Rheumafaktoren bedingt war (87).
Auch Fischbach et al. fanden bei Patienten mit SS in 65 % der Fälle erhöhte IK-Spiegel, die aber nicht mit dem Ausmaß der Lymphozyteninfiltration der Speicheldrüsen korrelierten. Die IgG-produzierenden Lymphozyten waren im übrigen auch nach Behandlung mit zystostatischen Medikamenten noch vorhanden.
Außerdem wiesen sie nach, daß im Gegensatz zu anderen Autoimmunerkrankungen die einzelnen Komplementkomponenten in normaler Konzentration vorhanden waren, und die IK auch in der Lage waren, Komplement zu binden (52).

In einer weiteren Veröffentlichung wurden ebenfalls erhöhte IK-Konzentrationen beschrieben, sie wurden in 67 % der Fälle durch das Clq-Bindungsassay nachgewiesen. Außerdem waren in 83 % der Fälle die IgM-Rheumafaktoren und in 73 % der Fälle die IgG-Rheumafaktoren positiv. Aber im Gegensatz zu Lawley et al. wurde hier eine enge Beziehung zwischen dem Clq-BA und sowohl den IgM- als auch den IgG-Rheumafaktoren registriert (161). Ein Grund für diesen Unterschied kann zum Teil in der Nachweismethode liegen: Lawley et al. benutzten humane Fc-Fragmente der IgG, während diese Autoren Kaninchen-IgG verwendeten, von dem sie zuvor demonstriert hatten, daß es sensitiver ist als humane Fc-Fragmente (120).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß alle Patienten mit SS, gleich welcher klinischen Ausprägung, in einem deutlich erhöhten Prozentsatz vermehrt zirkulierende IK im Serum haben, und daß diese erhöhten IK-Spiegel mit gleichzeitig erhöhten Rheumafaktoren positiv korrelieren.

Daß aber die erhöhten IK-Spiegel zu einem großen Teil von den Rheumafaktoren bedingt sein könnten, wird von dem einen Autor verneint (87), während der andere durch sensitivere Nachweismethoden fand, daß sowohl die IgM- als auch die IgG-

Rheumafaktoren einen entscheidenden Anteil an den nachgewiesenen IK haben (161).

Patho-physiologische Effekte der zirkulierenden IK und ihre Clearence

Die Ursache der allen sogenannten Kollagenkrankheiten gemeinsamen Vaskulitis ist nicht bekannt. Aber die Vielfalt immunologischer Phänomene spricht für eine kausale Rolle immunologischer Faktoren bei der Ätiologie dieser Krankheiten. Vor allem zirkulierende oder an Ort und Stelle gebildete Immunkomplexe werden für die Entstehung der Gefäßläsionen verantwortlich gemacht (22).

Für die Clearence zirkulierender IK ist, zumindest im Tierexperiment, das retikuloendotheliale System verantwortlich (94). Frank et al. suchten in einer Studie am Menschen nach dem Faktor, der für die Clearence zirkulierender IK aus dem Kreislauf verantwortlich ist. Dabei wurde die wichtige Rolle spezifischer Rezeptoren an der Makrophagenmembran für das Fc-Fragment des IgG und auch für verschiedene Komplementfragmente evident. Partikel mit diesem immunologisch aktiven Material auf ihrer Oberfläche kommen beim Durchlaufen der Sinusoide des RES, insbesondere der Leber und Milz, in Kontakt mit diesen Makrophagen. Dieser Kontakt führt zu einer spezifischen Bindung an die Membranrezeptoren und somit zur Clearance der Partikel aus dem Kreislauf und eventuell zu ihrer Phagozytose (55).

Funktion des Fc-Rezeptors des RES beim SS

Der Gedanke liegt nahe, daß ein Defekt in der Funktion des Fc-Rezeptors des RES zu einer verminderten Clearance zirkulierender IK und somit zu deren Ablagerung im Gewebe und

immunologischen Schädigung führt.
Für Patienten mit SLE konnte schon ein solcher Fc-Rezeptordefekt nachgewiesen werden, und ebenso eine hohe Korrelation zwischen der Höhe des IK-Spiegels und der Schwere der Erkrankung.

Da dies bei Patienten mit SS nicht der Fall war, untersuchte Hamburger die Funktion des RES bei dieser Erkrankung (71). Dazu wurde in vivo die Clearance-Rate radioaktiv markierter, mit IgG anti-Rh(D)-Antikörpern versehener, autologer Erythrozyten als Maß für die Funktion des Fc-Rezeptors des RES herangezogen. Allerdings sind antikörpermarkierte Erthrozyten nicht unbedingt löslichen IK äquivalent.

Als Ergebnis wurde bei 12 von 19 Patienten mit SS eine verlängerte Halbwertszeit gemessen, d. h. bei diesen Patienten war die Fc-Rezeptorfunktion des RES verändert. Außerdem gab es eine eindrucksvolle und statistisch signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen der Clearanceuntersuchungen und der klinischen Manifestation der Erkrankung bei diesen Patienten: von den 12 Patienten mit einem Clearancedefekt hatten 11 ein SS mit extraglandulärer Beteiligung oder zusätzlicher Autoimmunerkrankung. Umgekehrt hatten von den sieben Patienten mit normaler Clearance fünf eine rein glanduläre Erkrankung.
Die beiden Patienten mit normaler Clearance bei ausgedehnter Erkrankung waren die einzigen Patienten der untersuchten Gruppe, die ein Pseudolymphom mit Hepatosplenomegalie hatten. In Tierversuchen war aber schon gezeigt worden, daß die Fc-Rezeptorfunktion bei Splenomegalie gesteigert ist (55). Die mit C1q-BA gemessenen IK-Spiegel waren bei beiden Patientengruppen in ähnlichen Prozentsätzen erhöht und korrelierten damit nicht mit der veränderten Fc-Rezeptorfunktion.

Beim SLE, wo die Fc-Rezeptorfunktion mit der Höhe der IK-

Spiegel korreliert, vermuten die Autoren, daß die IK die Fc-Rezeptoren des RES absättigen und somit zu einer kompetitiven Hemmung der Bindung weiterer IK führen.
Die Ergebnisse bei den Patienten mit SS lassen diese Erklärung nur zu, wenn es bei den Untergruppen der Patienten verschiedene IK-Typen gibt, und nur einige dieser Komplexe in der Lage sind, mit dem Fc-Rezeptor eine Bindung einzugehen und ihn so zu blockieren.
Eine zweite Erklärungsmöglichkeit für die Blockade des RES könnte ein primärer Defekt der Fc-Rezeptorfunktion sein, der sekundär zu der Unfähigkeit führt, IK aus dem Kreislauf zu entfernen. Zusätzlich können andere Serum- und Zellfaktoren bei diesen Patienten zu einer Modifizierung der Fc-Rezeptorfunktion führen (71).

Zusammenfassend haben also Patienten mit ausgeprägter klinischer Manifestation des SS eine deutlich veränderte Fc-Rezeptorfunktion; bei Patienten mit primärem, rein glandulären SS ist sie normal.
Die Höhe der IK-Spiegel korreliert dabei nicht mit der veränderten Rezeptorfunktion.

2.3.7.3 **HLA-Alloantigene**

Allgemeines

HLA-Alloantigene (HLA-A, B, C, D, DR) werden durch Gene des wichtigen Histokompatibilitätsklomplexes auf dem sechsten Chromosom gesteuert.
HLA-A, B und C sind durch serologische Methoden genau bestimmbar und auf allen peripheren Lymphozyten zu finden.

Die Allele des D-Locus werden durch gemischte Lymphozytenreaktionen nachgewiesen. Die Gene dieser D-Region steuern die Ausprägung der Antigene, die vor allem auf B-Lymphozyten und Monozyten zum Ausdruck kommen: die sogenannten DR-Alloantigene (93) und die neueren DS- (second D locus) Alloantigene MB und MT, die aber höchstwahrscheinlich von anderen Genen kodiert werden als die DR-Alloantigene (158).
In Tiermodellen wurde gezeigt, daß Gene, die die Immunantwort steuern, ebenfalls in dem Histokompatibilitätskomplex der untersuchten Spezies repräsentiert sind. Diese Genen sind eng mit jenen Genen verbunden, die die Ausprägung der B-Zell Alloantigene steuern (z. B. murines I-A und I-E).

Beim Menschen wurden solche spezifischen Immunantwortantige noch nicht nachgewiesen. Aber die MB und MT Antigene zeigen strukurelle Übereinstimmungen mit dem murinen I-A Antigen, während die HLA-DR Antigene die humanen Gegenstücke zu den murinen I-E Antigenen sein könnten (93, 158).

HLA-Alloantigene beim SS

Während der letzten Jahre wurde immer deutlicher, daß HLA-Alloantigene Marker für bestimmte Erkrankungen sein können. Vor der Entdeckung der DR und DS Antigene wurden die meisten Zusammenhänge zwischen einigen Erkrankungen und den durch den HLA-A Locus gesteuerten Antigenen gefunden (93).

Auch auf die Entwicklung eines SS's scheinen die durch den Histokompatibilitätskomplex des sechsten Chromosoms kodierten Gene einen grundlegenden Einfluß zu haben. Außerdem sind genetische Unterschiede zwischen primärem und sekundärem SS feststellbar.
So haben die HLA-B 8 und HLA-DR 3 Alloantigene bei Patienten mit primärem SS eine deutlich höhere Inzidenz als bei der Normalbevölkerung, nicht aber bei Patienten mit RA oder SS und RA, wo häufiger das HLA-DR 4 Alloantigen zu finden ist.

Weiterhin fanden Manthorpe et al. (99) die höchsten anti-La Antikörperspiegel bei Patienten mit primärem SS, die auch HLA-Dw 2 und Dw 3 Träger waren - ähnlich den anti-Ro positiven SLE-Patienten, die eine erhöhte Inzidenz der HLA-DR 2 und DR 3 Antigene hatten (1, 13, 21).
Moutsopoulos et al. vermuten, daß ein anderes B-Zell Antigen des Histokompatibilitätskomplexes, welches jetzt als MT 2 bezeichnet wird, unabhängig von Krankheitskategorien sowohl mit primärem als auch sekundärem SS in Zusammenhang steht (111).

Wilson et al. zeigten in ihrer Studie zu der Beziehung zwischen den HLA-D B-Zellantigenen und der klinisch-serologischen Ausprägung des primären und sekundären SS's, daß die MT 2-Spezifität der DS Alloantigene der primäre genetische Marker für das klinische SS ist, und zwar sowohl in seiner primären als auch sekundären Form. Das Ro- und La-Antikörpersystem aber ist als Marker für die Schwere der Erkrankung mit den HLA-DR Antigenen DR 3 und DR 2 verbunden.

Diese Daten weisen darauf hin, daß aus dem Zusammenspiel verschiedener Gene des Histokompatibilitätskomplexes die endgültige klinische Ausprägung des SS's resultiert (158).

2.3.7.4 **Immunregulation**

Das Vorkommen polyklonaler Hypergammaglobulinämien, organspezifischer und nicht organspezifischer Autoantikörper sowie zirkulierender Immunkomplexe beim SS legen den Verdacht auf eine B-Lymphozytenüberreaktivität nahe, wie sie auch beim SLE zu sehen ist.

Im Tiermodell wurde bei Mäusen neben der Überreaktivität der B-Zellen auch eine Veränderung einer immunregulatorischen T-Zell Subpopulation, den T_S-Zellen (Supressor Zellen) gezeigt (35, 39, 151). Neuere Tierversuche legten die Wahrscheinlichkeit nahe, daß die B-Zellüberreaktivität schon von Geburt an vorhanden ist, bevor sich also die Defekte der immunregulatorischen T-Zellen überhaupt ausgewirkt haben können (77, 145).

Dies würde mit der Hypothese in Einklang stehen, daß eine der Folgen der B-Zellüberreaktivität die Produktion von Antilymphozytenantikörpern ist, die speziell gegen T-Supressorzellen gerichtet sind (49, 145).
Die Beseitigung der Supressorzellen wiederum könnte die B-Zellüberreaktivität unterhalten, so den zugrundeliegenden B-Zelldefekt verstärken und zur Autoimmunität führen.

Die Analogie der immunologischen Abnormitäten beim menschlichen SLE zu dem Tiermodell ist deutlich sichtbar (48).

Fauci et al. (45) versuchten, sowohl die Art der B-Zellüberreaktivität als auch eventuell vorhandene Veränderungen der T-Zell Subpopulationen beim SS nachzuweisen, und diese mit dem Schweregrad der Erkrankung zu korrelieren.

Es wurden nur Patienten mit primärem SS untersucht und diese in zwei Gruppen unterteilt: Solche mit alleiniger

Drüsenbeteiligung und solche mit extraglandulärer Beteiligung.
Dabei zeigten einige Patienten eine erhöhte B-Zellaktivität in Form einer Hypergammaglobulinämie, ohne jedoch, wie zum Beispiel Patienten mit SLE, gleichzeitig eine erhöhte Zahl zirkulierender B-Zellen zu haben, die spontan polyklonale Antikörper sezernieren. Möglicherweise sind die aktivierten B-Zellen in anderen lymphoiden Organen wie Milz, Lymphknoten und Knochenmark sequestriert und deshalb nicht peripher nachweisbar.
Bezüglich der immunregulatorischen T-Zellen hatten diese Patienten mit primären SS normale absolute Zahlen an Lymphozyten, T- und B-Zellen. Bei den relativen Anteilen der T-Zell Subpopulationen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen.
Bei den relativen Anteilen von T-Zellen mit Fc-Rezeptor für IgG (T_G-Zellen) gab es allerdings deutliche Unterschiede: Die Mehrzahl der Patienten mit extraglandulärer Beteiligung hatte signifikant verminderte Anteile an T_G-Zellen im peripheren Blut, während sie bei den meisten der Patienten mit rein glandulärer Erkrankung im Normbereich lagen.

In derselben Untersuchung wurde gezeigt, daß die niedrige Anzahl an T_G-Zellen wahrscheinlich einem trypsinempfindlichen Faktor zuzuschreiben ist, der den Fc-Rezeptor der T_G-Zellen blockiert, denn nach Trypsinbehandlung stieg der nachweisbare T_G-Zellanteil auf normale Werte an.

Es scheint also bei diesen Erkrankungen ein Spektrum von Störungen der Immunregulation zu geben, die von der leichten B-Zellüberreaktivität und reversiblen Veränderungen der immunregulatorischen T-Zellen beim primären SS bis zu der deutlich verstärkten B-Zellüberreaktivität und irreversiblen Veränderungen der T-Zellen beim SLE reichen. Diese Gradeinteilung der immunregulatorischen Abweichungen scheint sich direkt in der Schwere der Ausprägung der Autoimmunität der

Erkrankungen widerzuspiegeln (48).

Mehr und mehr wird man beim SS aber mit Defekten anderer Immunzellen als den B- und T-Zellen konfrontiert, vor allem mit den NK-Zellen und Makrophagen.
Die "natural killer" (NK) Zellaktivität im Blut ist als eine Folge der immunregulatorischen Veränderungen vermindert, bei Patienten mit sekundärem SS stärker als bei Patienten mit primärem SS (s. 2.3.5, S. 26). Die NK-Zellen haben auf ihrer Oberfläche Rezeptoren für das Fc-Fragment des IgG. Da aber die Fc-positiven Lymphozyten bei Patienten mit SS nicht vermindert, sondern sogar signifikant vermehrt sind, spricht das gegen einen quantitativen Defekt der NK-Zellen im peripheren Blut (106).
Die verminderte NK-Aktivität war auch schon anti-Lymphozyten Antikörpern zugeschrieben worden (124), konnte aber durch andere Untersucher nicht bestätigt werden (62, 106).

Von zytophilem IgG und bestimmten Antigen-Antikörper-Komplexen ist bekannt, daß sie die NK-Aktivität und antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität vermindern. Obwohl Miyasaka et al. keinen Zusammenhang zwischen zirkulierenden Immunkomplexen und verminderter NK-Aktivität fanden, schließen sie eine Verminderung der NK-Aktivität durch zirkulierende IK oder andere Faktoren, die sie durch ihr Assay nicht nachweisen konnten, nicht aus (106).

2.3.8 Ätiologie

Oberflächlich gesehen, scheint das SS eine Reihe verschiedenartigster Krankheiten zu sein, das sich in einer Unzahl klinischer Manifestationen äußern kann. Da aber nähere Untersuchungen eine zugrundeliegende immunologische Störung ergeben, bleiben nur ein paar wenige mögliche Ätiologien übrig: einmal genetische oder angeborene Veränderungen des Immunsystems, dann veränderte Antigene mit Kreuzreaktivität und schließlich eine Kombination der beiden ersten Möglichkeiten.

Genetische Veränderungen des Immunsystems werden als prädisponierende Faktoren für die Entwicklung eines SS angesehen. Zum einen wegen des gelegentlich familiären Auftretens und zum anderen wegen der Verbindung mit gewissen Histokompatibilitäts- und Immunantwortgenen. Zum Beispiel das gehäufte Auftreten der HLA-B 8 und HLA-DR 3 Alloantigene bei primärem SS und des HLA-DR 4 Alloantigens bei sekundärem SS sowie bestimmter Immunantwortgene.

Die genaue Bedeutung der häufigen Verbindung von SS mit diesen Antigenen in der Pathogenese des SS ist nicht bekannt, aber eine mögliche Rolle können zum Beispiel die Aktivierung sogenannter "forbidden clones" oder die B-Zellaktivierung bei angeborenen B-Zellabnormitäten, eine angeborene exzessive Antwort der T-Helferzellen und eine angeborene Schwäche der T-Supressorzellen spielen.

Die zweite Theorie betrifft den Erwerb eines neuen oder veränderten Antigens. Diese Veränderung des Antigenmusters kann beispielsweise Folge einer spezifischen Infektion sein, meist viraler Natur (83). In den letzten Jahren ist die Liste persistierender, latenter und slow virus Infektionen schnell länger geworden, und in allen Fällen waren die virusinduzierten Antigene nachgewiesen worden (59).

In diesem Zusammenhang sind besonders die Cytomegalievirus-Infektionen interessant. Diese persistierenden, latenten und langsamen viralen Infektionen sind in der Lage, körpereigene Antigene zu verändern und so die B-Zellaktivität zu stimulieren. Das SS könnte eine solche Erkrankung sein, bei der solchermaßen "unbekannt" gewordene körpereigene Gewebe aufgrund des erworbenen Antigens zerstört werden. Virusähnliche Strukturen sind auch schon elektronenmikroskopisch im Endothel der Nierenglomerula und in den Speicheldrüsen von Patienten mit SS gefunden worden (17, 132; s. 2.3.6.3.2).

Zusätzlich belegen einige interessante Fallbeschreibungen die mögliche Bedeutung nicht körpereigener Antigene bei der Ätiologie des SS: Empfänger von allogenem Knochenmark entwickelten eine chronische graft-versus-host Reaktion mit den klinischen Erscheinungen der Xerostomie und Keratokonjunktivitis sicca und mit der histologisch sichtbaren Zerstörung exokriner Drüsen durch Lymphozyten (s. S. 20; 64).

Schließlich ist die dritte Theorie eine Kombination der beiden ersten.
Der genetische Einfluß determiniert die spezifische Empfänglichkeit und Ausstreuung einer viralen Infektion oder bestimmt die Immunantwort auf diese Infektion, während die exogene Infektion die Ausprägung der körpereigenen Antigene verändert.
Die Kombinationstheorie würde einen genetischen Einfluß auf die zytotoxische Attacke der Lymphozyten auf veränderte und kreuzreaktive Antigene bedeuten, die sich auf der Oberfläche der Speicheldrüsen- und Tränendrüsenzellen befinden, aber auch, seltener, auf Hepatozyten, Nierentubuluszellen, Zellen des Respirationtraktes, Pankreaszellen, Schilddrüsen- und Muskelzellen, Neuronen und Synovialzellen. Zusätzlich könnten zirkulierende Immunkomplexe die Ursache einiger weniger häufigeren Manifestationen sein.

Alles in allem scheint das SS ein Zustand immunologischer Überreaktivität zu sein, der, einmal aktiviert, von einer relativ benignen Störung, die die Speichel- und Tränendrüsen betrifft, zu einer malignen Lymphoproliferation mit letalem Ausgang führen kann. Die Ätiologie dieses Syndroms bleibt aber augenblicklich noch unklar (34).

2.3.9 **Differentialdiagnose**

Am häufigsten ähnelt das primäre SS dem SLE. Bei beiden Erkrankungen sind im allgemeinen mehrere Organe betroffen und verschiedene Autoantikörper nachweisbar.
Klinisch läßt sich das SS am besten durch rezidivierende Schwellungen der Speichel- und eventuell auch Tränendrüsen vom SLE unterscheiden, da solche Schwellungen und auch indurierte Drüsen beim SLE eher selten sind. Dagegen sind ernsthafte ZNS-Beteiligung und verminderte Nierenfunktion mit Erhöhung des Serumkreatinins und veränderte Glomerula typisch für den SLE.
An Laboruntersuchungen ist die anti-DNA Bestimmung die beste Methode, um das SS vom SLE zu unterscheiden. In aktiven Phasen hat nur der SLE deutlich erhöhte anti-DNA Spiegel, was beim primären SS nicht der Fall ist. Die anti-Ro-Titer lassen sich schlecht verwerten, da diese Antikörper sowohl beim SS als auch beim SLE nachweisbar sein können.

Im Zweifelsfalle kann die Gewebetypisierung wertvoll sein. Der Nachweis des HLA-Dw 4 spricht stark für die rheumatoide Arthritis und gegen ein primäres SS. Dagegen sprechen HLA-Dw 2 und/oder HLA-Dw 3 stark für ein primäres SS, und - vor allem Dw 2 - gegen eine RA.

Die Differentialdiagnose gegenüber Polymyositis, progressiver Sklerodermie, MCTD (mixed connective tissue disease) und anderen chronisch entzündlichen Bindegewebserkrankungen ist nach gründlicher klinischer Untersuchung meist einfach. In Zweifelsfällen wird die Bestimmung bestimmter Antikörper die Frage oft endgültig beantworten.

Die Abgrenzung von Fällen sekundären SS's, wo definitionsgemäß immer eine weitere Autoimmunerkrankung vorhanden sein muß, von eben dieser Autoimmunerkrankung ohne SS, wird sich

unter Umständen etwas schwieriger gestalten. Hier deuten rezidivierende Schwellungen der Speichel- und/oder Tränendrüsen auf ein SS hin. Durch eine Drüsen- oder Lippenbiopsie mit der histologischen Diagnose einer myoepithelialen Sialadenitis läßt sich der Verdacht dann bestätigen.

Nicht zuletzt muß bei Trockenheit des Mundes und der Augen immer eine gründliche Medikamentenanamnese erhoben und nach früheren Bestrahlungen, Exstirpation der Drüsen, Diabetes mellitus etc. gefragt werden.

2.3.10 Therapie

Bei der primär gutartigen Erkrankung ist eine konservative, nicht zu agressive Therapie, sicherlich die beste.

Lokale Behandlung:

Jeder Patient mit SS sollte regelmäßig vom Augenarzt und Zahnarzt gesehen werden, um einmal die Entwicklung irreversibler Corneadefekte zu verhindern und zum anderen, um bei dem erhöhten Kariesbefall das eigene Gebiß so lange wie möglich zu erhalten. Voraussetzung ist aber in jedem Fall eine peinlich saubere Mundhygiene.

Für die lokale Therapie der Xerostomie ist das häufige Trinken, insbesondere zu den Mahlzeiten, oft die beste Lösung. Es können aber auch künstlicher Speichel (z. B. Polyvinylalkohol-Spray) und zuckerfreier Kaugummi verwendet werden.

Die Möglichkeiten der lokalen Therapie der Xerophthalmie sind etwas befriedigender. Es gibt verschiedene ophthalmologische Präparate, wie 0,5 % Methylcellulose und Polyvinylalkohol, die ein adäquater Ersatz für die fehlende Tränenflüssigkeit sind. In schwerwiegenden Fällen müssen die Patienten diese Tropfen alle 30 bis 60 Minuten instillieren. Bei vorhandenen Korneaulzerationen kann eine Behandlung mit Borsalbe und Augenklappe notwendig werden.

Systemische Therapie:

Hier ist einmal die Unterscheidung wichtig, ob ein Patient ein primäres SS hat oder ein sekundäres SS mit RA: Bisher ist in keiner klinischen Studie bewiesen worden, daß Goldsalze oder Penicillamin irgendeinen Effekt bei primärem SS haben. Im Gegenteil scheint das Risiko für die Entwicklung

von Nebenwirkungen bei diesen Patienten sehr hoch zu sein. So hatte die Goldsalztherapie bei 75 - 81 % der Patienten mit primären SS eine toxische oder allergieauslösende Wirkung (96, 160).
Patienten mit sekundärem SS dagegen scheinen nicht häufiger Nebenwirkungen der Goldsalz- oder Penicillamintherapie zu entwickeln als andere Patienten mit RA.
Bei Arthralgien kann mit Acetylsalicylsäure oder anderen nicht steroidalen, antiinflammatorischen Medikamenten behandelt werden. Phentolamin oder Prasozin kann bei schweren Raynaud-Fällen versucht werden (96).

Bei der Minderheit der Patienten, die ein Pseudolymphom entwickeln und Lymphozyteninfiltrate nicht nur in den Speicheldrüsen haben, sondern auch in Nieren und Lunge, ist eine systemische Therapie mit Korticosteroiden oder Immunsupressiva indiziert. So kann eine Cyclphosphamidtherapie die extraglandulären Lymphozyteninfiltrate reduzieren und sogar bei einigen Patienten die Speicheldrüsenfunktion wieder herstellen.

Die Entwicklung eines malignen Lymphoms bei SS betrifft auch die B-Zellen, obwohl dabei auch unzulängliche Immunglobuline und ein humoraler Immundefekt auftreten können.
Autoantikörper sind im peripheren Blut nicht mehr nachweisbar und die Patienten können unter Umständen keine Abwehr mehr gegen Infektionen, wie zum Beispiel eine Pneumokokken-Pneumonie, haben. Das maligne Lymphom sollte chirurgisch, chemotherapeutisch und/oder radiotherapeutisch behandelt werden, je nach Lokalisation und Ausbreitung der Erkrankung. Aber auch mit diesen Therapien ist die Prognose des malignen Lymphoms sehr schlecht (146).

Einige Erfahrung wurde in der letzten Zeit in der Behandlung des SS's mit Bromhexin (Bisolvon^{R}) gemacht, das bisher zur

Behandlung der chronischen Bronchitis als mukomimetisches und sekretolytisches Medikament eingesetzt wurde.
In mehrenen Studien wurde ein dosisabhängiger Effekt des Bromhexins auf die Tränensekretion von Patienten mit SS festgestellt (54, 58, 95). Die Werte der Tränenfilm-Abriß-zeit, des Schirmer-Tests und die Korneasensibilität wurden deutlich besser. Der Effekt auf die Speichelsekretion ist weniger deutlich. Allerdings wurde ein Abfall der Konzentration an IgM, IgA und IgG im Speichel festgestellt. was vielleicht einem erhöhten Speichelvolumen zuzuschreiben ist (95, 113).
Bei einigen Patienten besserten sich unter der Bromhexintherapie auch schwere Xerodermien und Vaginitis sicca Symptomatiken etwas (96).

Ein letztes Medikament, das auf die Tränensekretion einen nachweislich höheren Effekt hat als Placebos, ist Efamol. Es enthält 9 % des Prostaglandin E_1. Bewiesen wurde eine Besserung im Schirmer-Test, während die anderen Tests statistisch keine signifikanten Änderungen zeigten (98).

3. Eigene Untersuchungen

3.1 Patienten und Methodik

3.1.1 Auswahl des Patientengutes

Ausgehend von der Fragestellung, ob der operativ tätige Hals-Nasen-Ohren-Arzt aufgrund des histologischen Befundes einer myoepithelialen Sialadenitis bzw. Parotitis (da die Parotis die häufigsten und imponierendsten Schwellungen zeigt) die Diagnose eines SS stellen kann, bzw. welche weiteren klinischen, apparativen und Laboruntersuchungen diese Diagnose sichern können, wurden die Patienten für die vorliegende Arbeit einzig nach histologischen Gesichtspunkten ausgewählt.

In der Universitäts-HNO-Klinik Tübingen werden seit Mitte der sechziger Jahre die Krankenakten aller Patienten gesammelt, bei denen eine Parotidektomie, Teilparotidektomie, Tumorresektion oder PE der Parotis durchgeführt wird.

Die Operationspräparate werden zum einen hauseigen aufbereitet und von Prof. Dr. E. Steinbach beurteilt, zum anderen werden sie an die Pathologischen Institute der Universitäten Tübingen und Hamburg (Speicheldrüsenregister Prof. Dr. G. Seifert) sowie vereinzelt an eine vierte Stelle zur histologischen Begutachtung verschickt.

Es wurden nun alle die Patienten ausgewählt, bei denen wenigstens einer der Untersucher die Diagnose einer myoepithelialen Sialadenitis oder Parotitis bzw. chronisch-allergischen Sialadenitis vom Typ eines SS's gestellt hatte.

Insgesamt war das im Zeitraum von 20 Jahren bei 18 Patienten der Fall. Bei keinem dieser Patienten war zuvor von anderer Seite ein SS diagnostiziert worden. Das heißt, der

HNO-Arzt hatte als erster die Chance, diese Diagnose zu stellen.

Das Echo der angeschriebenen einweisenden Ärzte war erstaunlich groß, aber meist waren es HNO-Ärzte, die die Patienten seither nicht mehr gesehen hatten und so nicht über deren jetzigen Gesundheitszustand Auskunft geben konnten. Die Hausärzte waren zwischenzeitlich in vielen Fällen gewechselt worden.
Immerhin war durch mehrere Briefwechsel in Erfahrung zu bringen, daß mittlerweile vier Patienten verstorben waren. Von den verbliebenen 14 Patienten erschienen zu mehreren angebotenen Nachuntersuchungsterminen in der HNO-Klinik Tübingen lediglich drei, einige ließen sich aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes und wegen der teilweise weiten Anfahrtswege entschuldigen.
Um die Untersuchung dennoch durchführen zu können, besuchte ich die Patienten nach telefonischer Rücksprache zu Hause.

3.1.2 Methodik

Histologische Präparate

Die im Haus angefertigten histologischen Parotis-Präparate der ausgewählten Patienten wurden von mir nochmals lichtmikroskopisch bis zu einer 25-fachen Vergrößerung betrachtet. Aufgrund fehlender langjähriger Erfahrung in der Beurteilung histologischer Schnitte beschränkte ich mich auf die Feststellung des lymphoplasmazellulären Infiltrationsgrades und der entsprechenden Verdrängung bzw. Zerstörung des Drüsengewebes, auf das Aussehen der Ausführungsgänge und schließlich auf das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein myoepithelialer Zellinseln.

Klinische Untersuchung

Es wurde eine ausführliche Anamnese in bezug auf das SS und seine Randgebiete erhoben.
Die klinische Untersuchung wurde auf den Kopf- und Halsbereich, mit Inspektion der Mundschleimhäute und Konjunktiven, sowie die Gelenke der Extremitäten beschränkt.

Da außer dem Schirmer-1-Test keine andere objektive Untersuchung eingesetzt werden konnte, war ich, was Xerostomie und Xerophthalmie betraf, auf die subjektiven Schilderungen der Patienten angewiesen.
Der Schirmer-Test wurde nach der in 2.3.6.1 beschriebenen Methode durchgeführt. Eine Fließstrecke von über 10 mm wird als normal bezeichnet (0), zwischen 6 - 10 mm Fließstrecke bezeichne ich im folgenden als mäßiggradige Xerophthalmie (+), was sich bei den Patienten als Gefühl trockener Augen und Brennen vor allem in geschlossenen Räumen äußert. Unter 6 mm Fließstrecke werden als ausgeprägte Xerophthalmie bezeichnet (++), die Patienten haben ein ständiges Fremdkörpergefühl in den Augen und kommen ohne künstliche Tränen praktisch nicht mehr aus.
Die Schweregradeinteilung der Xerostomie konnte einzig aufgrund der subjektiven Angaben der Patienten vorgenommen und in geringem Maße durch die Inspektion der Mundschleimhäute verifiziert werden. Als mäßiggradige Xerostomie (+) wird im folgenden bezeichnet, wenn der Patient vermehrt trinken muß, um das Gefühl der Mundtrockenheit zu überwinden, wenn aus demselben Grund oft Bonbons gelutscht und Kaugummis gekaut werden, und zu trockenen Speisen, wie Brot, zugetrunken werden muß. Bei der Inspektion sind die Schleimhäute nicht feucht glänzend, sondern nur gering befeuchtet, ebenso wie die Zunge.
Als ausgeprägte Xerostomie (++) wird bezeichnet, wenn der Patient ständig kleine Schlucke trinkt und Bonbons lutscht, bzw. wenn er ohne künstlichen Speichel nicht mehr auskommt

und zu jedem Bissen zutrinken muß, um ihn überhaupt schlucken zu können. Die Schleimhäute sind bei der Inspektion trocken, die Zunge trocken und verborkt, die Papillen atrophisch.

Laboruntersuchungen

Jedem Patienten wurden ca. 20 ml Blut abgenommen.
Die Bestimmung von Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hk) und Leukozytenzahl sowie die Auszählung des Differentialblutbildes führte das hauseigene Labor durch. Die Rheumafaktoren (Rf) wurden vom Eiweißlabor der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen bestimmt. Die immunologischen Untersuchungen machte das Immunologische Labor Prof. Dr. Berg, ebenfalls Medizinische Universitätsklinik Tübingen.

3.1.3 Studienprotokolle mit Krankengeschichten und Histologie

Die Angaben der nun folgenden Krankengeschichten werden auf die für diese Arbeit relevanten Daten beschränkt.

Fall 1:

H. A., weiblich, 56 Jahre. Vor 18 Jahren beginnende, zunehmende Xerostomie, im selben Jahr Anschwellen der Gll. parotis und sublingualis. Parotis-PE rechts.
Vor sechs Jahren massiver Lungenbefall mit Pleuritis und Pericarditis. Bronchoskopisch-bioptisch wurden Rheumaknoten in der gesamten Lunge festgestellt. Seither Kortisontherapie, darunter auch Besserung der Xerostomie.
Jetzt mäßiggradige Xerostomie, ausgeprägte Xerophthalmie (Schirmer-Test: 3 mm/5 min) und Raynaud-Symptomatik. Keine

RA. Gallensteine bekannt.

Histologie:
Tübingen: herdförmige, chronische, unspezifische Sialadenitis.
Hamburg: unspezifische Parotitis (Virusätiologie?)
Düsseldorf (Forschungslaboratorien für Medizinische Akustik, Biochemische Abteilung, Prof. Dr. Dr. S. Rauch): chronisch-allergische Sialitis (wahrscheinlich SS).
Eigene Beurteilung: normales Drüsengewebe mit herdförmigen, dichten Lymphozyteninfiltraten, keine myoepithelialen Zellinseln.

Fall 2:

R.J., männlich, 54 Jahre. Vor 14 Jahren erstmals Schwellung der rechten Gl. parotis, ausgedehnte PE. Drei Jahre später Entfernung eines kleinen Parotistumors links. Vor sechs Jahren wieder zunehmende Schwellung rechts präaurikulär, darauf erneute PE der rechten Gl. parotis.
Rheumatische Beschwerden in den Schultergelenken, aber keine RA. Jetzt geringgradige Xerostomie, Mundwinkelrhagaden, Neigung zu Bronchitiden und Rhinitiden.

Histologie:
Tübingen: Veränderungen im Sinne einer myoepithelialen Sialadenitis rechts. Dito links.
Hamburg: chronisch myoepitheliale Parotitis rechts und links. Sollte kein SS vorliegen, so muß eine lokale Immun-Sialadenitis angenommen werden.
Eigene Beurteilung: kein normales Drüsengewebe mehr erkennbar, massive Lymphozyteninfiltration, viele myoepithelialen Zellinseln.

Fall 3:

S.G., weibl., 74 Jahre. Seit dem 54. Lebensjahr ausgeprägte RA und Psoriasis. Vor 13 Jahren beginnende, rezidivierende Schwellungen der Gll. parotis und submandibularis, rechts stärker als links, gelegentlich schmerzhaft. Damals PE der rechten Gl. parotis. Seither auch kaum noch Geruchs- und Geschmacksempfinden.
Vor 11 Jahren Herpes zoster des 1. Trigeminusastes rechts. Jetzt ausgeprägte Xerostomie und Xerophthalmie (Schirmer-Test: 4 mm/5 min.), Raynaud-Symptomatik. Duodenalulzera.

Histologie:
Tübingen: chronische, geringgradig sklerosierende, teilweise lymphonoduläre, unspezifische Parotitis.
Hamburg: chronische, myoepitheliale Parotitis, immunologische Entzündungsreaktion, gehört in den Formenkreis des SS's.
Eigene Beurteilung: Starke Lymphozyteninfiltration, z. T. vom Aspekt eines Lymphknotens, dazwischen Drüsengewebe erkennbar. Ektatische Ausführungsgänge, teilweise mit myoepithelialen Proliferationen.

Fall 4:

G. M., weibl., 76 Jahre. Vor 25 Jahren beginnende ausgeprägte RA. Seit ca. 20 Jahren zunehmende Trockenheit der Schleimhäute mit rezidivierenden Parotisschwellungen beidseits. Vor 12 Jahren zunehmende Schwellung der linken Gl. parotis, Teilparotidektomie.
Ein Jahr später erneut PE der linken Gl. parotis. Cholezystektomie vor 15 Jahren.
Jetzt ausgeprägte Xerostomie und Xerophthalmie (Schirmer-Test: 4 - 5 mm/5 min.), sehr trockenen Nasenschleimhäute, ab

und zu Mundwinkelrhagaden, leichtes Sodbrennen. Ausgeprägtes Frey'sches Syndrom.

Histologie:
Tübingen: myoepitheliale Sialadenitis, entspricht den morphologischen Veränderungen beim SS.
Hamburg: chronisch-myoepitheliale Parotitis, entspricht einem SS.
Eigene Bewertung: nur noch sehr kleine Anteile normalen Drüsengewebes erkennbar, stark ektatische Ausführungsgänge mit verbreitertem, teilweise hyalinisiertem Epithel. Massive Lymphozyteninfiltration und reichlich myoepitheliale Zellinseln. (s. auch Anhang S. 149 u. 150, Abb. 1 - 4)

Fall 5:

S. E., weibl., 73 Jahre. Seit dem 23. Lebensjahr drei- bis viermal rezidivierendes rheumatisches Fieber. Seit etwa 20 Jahren ausgeprägte RA. Vor 12 Jahren zunehmende Schwellung links präaurikulär mit zeitweisen Parästhesien der linken Gesichtshälfte. Im selben Jahr Teilparotidektomie links. Ein Jahr später erneut PE der linken Gl. parotis.
Vor Jahren Gallensteine mit pathologischen Leberwerten diagnostiziert, Duodenalulkus (medikamentös bedingt ?).
Jetzt mäßige Xerostomie, Mundwinkelrhagaden, ausgeprägte Xerophthalmie (Schirmer-Test: 5 mm/5 min.), Raynaud-Symptomatik. Frey'sches Syndrom.

Histologie:
Tübingen: stärkere Lipomatose der Parotis mit geringgradiger chronischer unspezifischer Lymphadenitis intraglandulärer Lymphknoten.
Hamburg: chronische myoepitheliale Parotitis in einem relativ frühen Krankheitsstadium.

Eigene Beurteilung: kaum noch normales Drüsengewebe erkennbar, massive, vor allem periduktale Lymphozyteninfiltrate, vereinzelt myoepitheliale Zellinseln.

Fall 6:

D. L., weibl., 45 Jahre. Seit 15 Jahren rezidivierende, schmerzhafte Schwellungen der linken Gl. parotis, damals PE links. Vor 12 Jahren beginnende Schmerzen ohne Schwellung rechts. Ein Jahr später Paritidektomie links. Vor 14 Jahren rheumatisches Fieber. Seit 13 Jahren mäßiggradige RA. Gallensteine bekannt.
Jetzt leichte Xerostomie. Manchmal Frey'sches Syndrom.

Histologie:
Tübingen: chronisch rezidivierende unspezifische Parotitis.
Hamburg: chronisch myoepitheliale Parotitis. Veränderungen sprechen für ein SS.
Eigene Beurteilung: normales Drüsengewebe nicht mehr erkennbar, nur einige ektatische Ausführungsgänge. Dichte Lymphozyteninfiltration, vereinzelt myoepitheliale Zellinseln.

Fall 7:

S. A., weibl., 68 Jahre. Vor 46 Jahren Entfernung mehrerer Lymphome am Hals. Vor 16 Jahren zunehmende schmerzlose Schwellung der rechten Gl. parotis, Parotidektomie rechts. Zwei Jahre später Schwellung der linken Gl. parotis, Parotidektomie links.
Jetzt mäßige Xerostomie, Neigung zu Glossitis und Mundwinkelrhagaden, linksbetonte mäßiggradige Xerophthalmie (Schirmer-Test: rechts 10 mm und links 8 mm/5 min.). Raynaud-

Symptomatik, beginnende Sklerodermie (Tabaksbeutelmund).

Histologie:
Tübingen: chronisch-rezidivierende unspezifische Parotitis mit Mikrolithiasis.
Hamburg: Immun-Sialadenitis vom gemischten Typ. Teils chronische sialektatische Parotitis mit Parenchymatrophie und Mikrolithenbildung, teils bereits chronisch-myoepitheliale Parotitis.
Eigene Beurteilung: normale Drüsengewebsanteile neben Bereichen, die massiv mit Lymphozyten infiltriert sind. Stark ektatische Ausführungsgänge mit verbreitertem, hyalinisiertem Epithel, reichlich myoepitheliale Zellinseln.

Fall 8:

R.E., weibl., 65 Jahre. Seit über 20 Jahren ausgeprägtes RA. Vor 15 Jahren rheumatisches Fieber. Vor 10 Jahren beginnende schmerzhafte Schwellung der rechten Gl. parotis, ein Jahr später Teilparotidektomie rechts. Seither rezidivierende Schwellungen der Restparotis, unter Kortisontherapie Rückbildung.
Jetzt mäßige Xerostomie, Sodbrennen, Raynaud-Symptomatik. Schirmer-Test unauffällig. Frey'sches Syndrom.

Histologie:
Tübingen: schwere chronische lymphozytäre Parotitis.
Hamburg: chronische myoepitheliale Parotitis, die Veränderungen könnten Teilbild eines SS sein.
Eigene Beurteilung: massive Lymphozyteninfiltration, Gangektasien mit teilweise hyalinisiertem Epithel, viele eingestreute myoepitheliale Zellinseln. Daneben normales Drüsengewebe (s. Anhang Abb. 5 u. 6

Fall 9:

M. K., weibl., 67 Jahre. Seit 15 Jahren ausgeprägte RA. Vor 10 Jahren zunehmende Schwellung beider Parotiden, ein Jahr später Parotis-PE rechts, weitere vier Jahre später Parotis-PE links. Gallensteine bekannt.
Jetzt mäßige Xerostomie und Xerophthalmie (Schirmer-Test: 8 mm/min), häufig Glossitis, Pharyngitis und Sinusitis; Raynaud-Symptomatik. Ohne Kortisontherapie rezidivierende Parotisschwellungen.

Histologie:
Tübingen: rechts: ausschließlich Fettbindegewebe.
links: lymphomyoepitheliale Sialadenitis (SS!).
Hamburg: rechts: Fettbindegewebe
Eigene Beurteilung: Präparat der rechten Seite, nur Fettgewebe.

Fall 10:

B. M., weibl., 50 Jahre. Vor acht Jahren erstmals Schwellung beider Gll. parotis, zwei Jahre später plötzlich starke Schwellung der linken Gl. parotis. Daraufhin Teilparotidektomie links.
Jetzt rezidivierende Parotisschwellungen, aber keine Beschwerden.

Histologie:
Tübingen: Schwere chronische Sialadenitis vom Typ einer myoepithelialen Sialadenitis, wie sie beim SS beobachtet wird.
Hamburg: ausgeprägte chronische myoepitheliale Parotitis, die Veränderungen können Teilbild eines SS sein.
Eigene Beurteilung: Kein Drüsengewebe mehr erkennbar,

massive lymphozelluläre Infiltration, viele myoepitheliale Zellinseln, stark ektatische Ausführungsgänge mit verbreitertem und teilweise hyalinisiertem Ausführungsgangsepithel.

Fall 11:

S. M., weibl., 39 Jahre. Vor fünf Jahren leicht schmerzhafte Schwellung der linken Gl. parotis, Parotidektomie.
Jetzt keinerlei Beschwerden, etwas trockene Nasenschleimhaut, Neigung zu Bronchitiden (staubiger Arbeitsplatz), Sodbrennen.

Histologie:
Tübingen: ziemlich schwere chronisch rezidivierende, unspezifische Sialadenitis vom Typ einer Immunsialadenitis (myoepitheliale Sialadenitis).
Hamburg: chronische, myoepitheliale Parotitis, eventuell Teilbild eines SS's.
Eigene Beurteilung: neben normalen Drüsengewebsanteilen Areale mit massiver Lymphozyteninfiltration, verbreiterten, hyalinisierten Ausführungsgangsepithelien und myoepitheliale Zellinseln (s. auch Anhang S. 152, Abb. 7 u. 8).

Fall 12:

E. W., weibl., 72 Jahre. Vor zwei Jahren beginnende, erst rezidivierende, dann bleibende Parotisschwellung rechts. Seither auch zunehmende Xerostomie. Im selben Jahr 4/5-Resektion der rechten Gl. parotis. Früher Gastritis.
Jetzt ausgeprägte Xerostomie und Raynaud-Symptomatik.

Histologie:

Tübingen: mittelschwere chronische, akut rezidivierende unspezifische Parotitis mit teilweise cystischer Gangektasie, wobei der Entzündungsprozess herdförmig den Charakter einer Immunsialadenitis hat. Kann bei der Patientin ein SS ausgeschlossen werden?

Hamburg: chronische rezidivierende sialektatische Parotitis mit Übergang in eine myoepitheliale Parotitis. Befund spricht für eine Immun-Parotitis. Ob es sich dabei um einen lokalen immunologischen Entzündungsprozess handelt oder um das mögliche Teilbild eines SS, muß vom Gesamtaspekt her abgeklärt werden.

Eigene Beurteilung: nur noch vereinzelt Drüsengewebe erkennbar, massive Lymphozyteninfiltration mit eingestreuten myoepithelialen Zellinseln.

Fall 13:

A. J., männl. , 15 Jahre. Vor vier Jahren beginnende rezidivierende, teilweise schmerzhafte Schwellung der linken Gl. parotis. Nach Teilparotidektomie links vor zwei Jahren jetzt wieder rezidivierende Schwellungen der Restparotis. Sonst keinerlei Beschwerden.

Histologie:

Tübingen: chronische, lymphoplasmazelluläre Parotitis (Frühform eines SS's?). Außerdem unspezifische Lymphadenitis.

Hamburg: chronisch-rezidivierende sialektatische Parotitis mit Einschluß vereinzelter myoepithelialer Zellinseln, außerdem chronische Lymphadenitis. Das Vorkommen einzelner myoepithelialer Zellinseln

spricht für den Übergang in eine Immun-Sialadenitits.

Eigene Beurteilung: neben Drüsengewebe mit teilweise stark ektatischen Ausführungsgängen und periduktulären Lymphozyteninfiltraten Bezirke mit massiver Lymphozyteninfiltrtion mit eingestreuten myoepithelialen Zellinseln.

Fall 14:

S. F., weibl., 73 Jahre. Seit vier Jahren Schwellungen beider Parotiden. Operation links vor vier Jahren, Parotidektomie rechts vor einem Jahr.
Jetzt mäßiggradige Xerostomie, sonst keine Beschwerden.

Histologie:
Tübingen: Befund einer myoepithelialen Sialadenitis (SS).
Hamburg: ausgeprägte Immunparotitis.
Eigene Beurteilung: kaum Drüsengewebe erkennbar, massivste Lymphozyteninfiltration mit vereinzelt noch erkennbaren Ausführungsgängen und einigen myoepithelialen Zellinseln.

Fall 15:

N. W., männl., vor zwei Jahren im Alter von 75 Jahren verstorben. Sieben Jahre zuvor zunehmende Schwellung an der unteren rechten Gl. parotis, ein halbes Jahr später Entfernung des Tumors.
Soweit zu erfahren war, keine RA, mäßiggradige Xerostomie und vor zehn Jahren beginnender Morbus Parkinson.

Histologie:
Tübingen: myoepitheliale Sialadenitis bei SS.
Hamburg: chronisch myoepitheliale Parotitis mit Übergang in ein hochdifferenziertes malignes Lymphom vom Typus eines Germinozytoms.
Eigene Beurteilung: massive Lymphozyteninfiltration, verbreiterte, hyalinisierte Gangepithelien und myoepitheliale Zellinseln.
NB: die Todesursache dieses Patienten war nicht das Germinozytom.

Fall 16:

S. E., weibl., vor 16 Jahren im Alter von 73 Jahren verstorben. Seit dem 52. Lebensjahr RA, 18 Jahre später beginnende, rezidivierende Schwellungen der rechten Gl. parotis, später auch der linken Gl. parotis. PE der rechten Gl. parotis. Nachfolgend rezidivierende bakterielle Infektionen der rechten Parotis.
Des weiteren war eine ausgeprägte Xerostomie und Xerophthalmie, eine Raynaud-Symptomatik und eine Herpes zoster Infektion unbekannter Lokalisation in der Anamnese zu eruieren.

Histologie:
Hamburg: erhebliche chronische myoepitheliale Sialadenitis mit ausgeprägten Sialektasien
Düsseldorf: Aspekt von myoepithelialen Wucherungen wie beim SS, im anliegenden Bindegewebe reichlich Lymphozyten und Leukozyten.
Eigene Beurteilung: Lymphozyteninfiltration, leicht ektatische Ausführungsgänge und myoepitheliale Zellinseln.

Fall 17:

B. F., weibl., vor sechs Jahren im Alter von 75 Jahren verstorben. Seit dem 57. Lebensjahr zunehmend größer werdendes Knötchen an der linken Wange in der Nähe des Ohres, spontan- und druckschmerzhaft. Nach 10 Jahren erstmals Vorstellung in der HNO-Klinik mit nachfolgender Teilparotidektomie links. Nach zwei Jahren erneut zunehmende Schwellung der Restparotis links, ein Jahr später Parotis-PE links.
Soweit aus dem Krankenblatt eruierbar, Gastritis und Frey'sches Syndrom, sonst nichts bekannt.

Histologie:
Tübingen: 1967: am ehesten eine schwere sogenannte lymphonoduläre Parotitis mit zum Teil fortgeschrittener interstitieller Fibrose und herdförmiger Zerstörung von Speicheldrüsengewebe.
1970: vernarbtes Fettbindegewebe mit ausgeprägter lymphoplasmazellulärer unspezifischer Entzündung.
Hamburg: 1970: chronisch vernarbende Lymphadenitis mit Follikelaktivierung, Gesamtbefund spricht für eine starke hyperimmunisatorische Reaktion. Es scheint ein Lymphknotenprozess im Parotisbereich vorzuliegen, welcher ätiologisch in Beziehung zum rheumatoiden Formenkreis bzw. zu den Immunkrankheiten gehören könnte.
Eigene Beurteilung: massive Lymphozyteninfiltration mit vereinzelt eingestreuten myoepithelialen Zellinseln.

Fall 18:

W. A., weibl., verstorben. Seit dem 59. Lebensjahr Schwellung der Gl. parotis links. Fünf Jahre später Lymphknotenschwellung am Unterkieferwinkel rechts, Probeexzision.

Nach einem und weiteren vier Jahren rezidivierende Parotis-Schwellungen links, zuletzt Parotis-PE.
Über sonstige Erkrankungen war außer einer mäßiggradigen Xerostomie dem Krankenblatt nichts zu entnehmen.

Histologie:

Tübingen: ziemlich schwere chronische, unspezifische Sialadenitis mit weitgehender Atrophie des Speicheldrüsengewebes.

Hamburg: chronisch rezidivierende Parotitis mit Parenchymatrophie und Einschluß myoepithelialer Zellinseln. Gesamtbefund entspricht einer chronisch myoepithelialen Sialadenitis, es muß ein immunologisch ausgelöster Entzündungsprozess angenommen werden. Insbesondere muß klinisch untersucht werden, ob ein SS vorliegt.

Eigene Beurteilung: gut erkennbares Düsengewebe mit ektatischen Ausführungsgängen, leichte Lymphozyteninfiltration. Keine myoepithelialen Zellinseln.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung (Tab 4 a und b)

Zugrundegelegt sind 18 Patienten, wobei die Angaben über die vier verstorbenen Patienten den Krankenblättern und eventuellen Informationen der Hausärzte entnommen und entsprechend lückenhaft sind.

Geschlechtsverteilung:
Es waren 15 Frauen (w) und 3 Männer (m) betroffen.

Altersverteilung:
Bei Beginn der Speicheldrüsenschwellungen waren die Patienten zwischen 11 und 79 Jahre alt, im Durchschnitt lag der Erkrankungsbeginn bei 52,72 Jahren.
Bei den Patienten mit sekundärem SS und RA lag der Erkrankungsbeginn der RA zwischen dem 32. und 54. Lebensjahr, im Durchschnitt bei 48,14 Jahren, und der der Parotisschwellungen zwischen dem 30. und 70. Lebensjahr, im Durchschnitt bei 55,71 Jahren. Zwischen dem Beginn der RA und der ersten Parotisschwellung lagen also durchschnittlich 7,57 Jahre.

Die **Parotisschwellungen** traten bei sieben Patienten beidseits auf, davon in sechs Fällen rezidivierend. Bei 11 Patienten war die Schwellung einseitig (fünf mal rechts und sechs mal links), davon in neun Fällen rezidivierend. Bei je einer Patientin traten zusätzlich rezidivierende Schwellungen der Gll. sublingualis bzw. submandibularis auf.
Eine Patientin hatte kurz vor Erkrankungsbeginn Mumps mit Betonung der später erkrankten Seite.

Die **Xerostomie** war zum Zeitpunkt der Untersuchung bei acht Patienten mäßig (X), bei sechs stark ausgeprägt (XX), und vier Patienten gaben an, keine Xerostomie zu haben (0).

Unter **Xerophthalmie** litten drei Patienten mäßig (X), bei sechs war sie stark ausgeprägt (XX), sieben hatten keine Xerophthalmie (O) und bei zwei Patienten lagen keine Informationen darüber vor (--).

Sonstige Schleimhautbeteiligungen: vier Patienten hatten oft Mundwinkelrhagaden, drei Sodbrennen. Drei hatten in der Anamnese ein Ulcus duodeni, das bei zwei Patienten aber eventuell medikamentös bedingt war, eine Patientin litt unter Gastritis. In je einem Fall traten gehäuft Rhinitiden und Bronchitiden bzw. Glossitis, Sinusitiden und Rharyngitiden bzw. nur Glossitiden auf. Zwei Patienten litten unter trockener Nasenschleimhaut, eine weitere Patientin hat seit Erkrankungsbeginn kaum noch Geruchs- und Geschmacksempfinden.

An **rheumatoider Arthritis** litten sieben, ausschließlich weibliche Patienten, davon war die RA in sechs Fällen stark ausgeprägt (XX) und in einem Fall leicht (X). Von zwei Patienten war dahingehend nichts bekannt, da aber in den Krankenblättern kein Hinweis auf eine bestehende RA zu finden war, wird in der Auswertung angenommen, daß diese Patienten den Patienten mit primärem SS zuzuordnen sind. Neun Patienten hatten keine Symptome einer RA.
Der Beginn der RA lag typischerweise vor dem ersten Auftreten von Parotisschwellungen, und zwar in sechs Fällen zwischen 5 und 18 Jahre. Einmal allerdings trat die RA zwei Jahre danach auf. Im Durchschnitt lagen 7,57 Jahre zwischen dem Beginn der beiden Erkrankungen.

Eine zusätzliche **Bindegewegserkrankung** wies nur eine Patientin in Form einer beginnenden Sklerodermie auf.

Insgesamt litten, soweit Informationen vorlagen, acht Patienten an einem primären SS und zehn Patienten an einem

sekundären SS.

Eine **Raynaud-Symptomatik** boten acht Patienten, ebenfalls alles nur Frauen: eine in starker und sieben in mäßiger Ausprägung.

An postopertivem **Frey'schen Syndrom** (beim Essen bzw. Kauen Schweißsekretion von der Schläfe bis zum Kieferwinkel der operierten Seite) litten fünf Patientinnen, und zwar sowohl nach Parotidektomie als auch nach alleiniger Parotis-PE.

Sonstige Besonderheiten

Bei vier Patientinnen waren Gallensteine bekannt oder sie hatten schon eine Cholezystektomie hinter sich.

Drei Patientinnen hatten rheumatisches Fieber in der Anamnese. Auffallenderweise aber nicht im Kindesalter, sondern mit 23, 31 und 50 Jahren, und in einem der Fälle sogar rezidivierend.

Zwei Patientinnen hatten eine Herpes zoster Infektion durchgemacht, bei einer war es ein Herpes zoster des 1. Trigeminusastes.

Eine weitere Patientin hat seit Beginn der Parotisschwellung Parästhesien der betroffenen Gesichtshälfte.

Eine Patientin hatte kurz vor Erkrankungsbeginn Mumps mit deutlicher Betonung der später betroffenen Seite.

Etwa 30 Jahre vor Erkrankungsbeginn waren einer anderen Patientin mehrere Lymphome am Hals opertiv entfernt worden. Über die histologische Diagnose ist leider nichts bekannt.

Bei einer Patientin trat gleichzeitig mit der Speicheldrüsenschwellung eine Psoriasis auf.

Besondere Beachtung verdienen zwei Fälle:

In einem Fall traten etwa 12 Jahre nach Erkrankungsbeginn zunehmende Atembeschwerden auf, mit Temperaturen bis zu 40 °C über vier Wochen. Bei der stationären Aufnahme wurden bronchoskopisch-bioptisch Rheumaknoten in der gesamten Lunge sowie eine Pleuritis und Perikarditis diagnostiziert. Seither wird die Patientin mit Kortikosteroiden therapiert, worunter sich auch die Xerostomie etwas besserte.

In einem anderen Fall wurde bei einem Tumor der rechten Gl. parotis eine chronisch myoepitheliale Parotitis mit Übergang in ein malignes Lymphom vom Typus eines Germinozytoms gestellt. Anscheinend wurde außer einer Strahlentherapie keine weitere Therapie durchgeführt. Der Patient verstarb sieben Jahre später. Soweit zu erfahren war, war aber nicht das maligne Lymphom die Todesursache.
Außerdem trat bei diesem Patienten ein Jahr vor der Parotisschwellung eine Parkinson'sche Erkrankung auf.

Tab. 4a:

Nr.	Patient	Geschlecht	Form des SS	Alter bei Untersuch. (J.)	Speichel-drüsen-schwellung	Alter bei Beginn (J.)	Stattge-habte OP	Xerostomie	Xerophth.	Sonstige Schleimhaut-beteil.
1	H.A.	w	prim	56	Gll.parotis bds u. sublingualis rezidivierend	38	Parotis-PE rechts	X	XX	Ø
2	R.J.	m	prim	54	Gl.parotis re. rezid.	40	2x Parotis-PE re + TU-Res.li.	X	0	gehäuft Bronchi-tiden u. Rhini-tiden, Mundw.-rhagaden
3	S.G.	w	sek	74	Gll.parotis u. submand. bds. rezid.	61	Parotis-PE re.	XX	XX	Ulzera duodeni
4	G.M.	w	sek	76	Gll.parotis bds., rezid.	56	Teilparotid-ektomie + PE li.	XX	XX	Mundw.rhagaden, Sodbrennen
5	S.E.	w	sek	73	Gl.parotis li., rezid.	61	Teilparotid-ektomie li.	XX	XX	Mundw.rhagaden, Ulzera duodeni (?)
6	D.L.	w	sek	45	Gl.parotis li., rezid.	30	Parotis-PE + Teilparotid-ektomie li.	X	0	Ø

Tab. 4a: (Fortsetz.)

Nr.	Patient	Geschlecht	Form des SS	Alter bei Untersuch. (J.)	Speichel-drüsen-schwellung	Alter bei Beginn (J.)	Stattge. habte OP	Xerostomie	Xerophth.	Sonstige Schleimhaut-beteil.
7	S.A.	w	sek	68	Gl.parotis bds.	52	Parotidektomie re. + li.	X	X	Glossitis, Mundw.rhagaden
8	R.E.	w	sek	65	Gl.parotis re., rezid.	55	Teilparotid-ektomie re.	X	0	Sodbrennen
9	M.K.	w	sek	67	Gll.parotis bds., rezid.	57	Parotis-PE re. + li.	XX	XX	gehäuft Glossi-tis, Pharyngit. u. Sinusitis
10	B.M.	w	prim	50	Gll.parotis bds., rezid.	42	Teilparotid-ektomie li.	0	0	Ø
11	S.M.	w	prim	39	Gl.parotis li.	34	Parotidektomie li.	0	0	Sodbrennen trockene Nasen-schl.haut
12	E.W.	w	prim	72	Gl.parotis re., rezid.	68	Teilparotid-ektomie li.	XX	X	Ulcus duod. (?)
13	A.J.	m	prim	15	Gl.parotis li., rezid.	11	Teilparotid-ektomie li.	0	0	Ø

Tab. 4a: (Fortsetz.)

Nr.	Patient	Geschlecht	Form des SS	Alter bei Untersuch. (J.)	Speichel-drüsen-schwellung	Alter bei Beginn (J.)	Stattge-habte OP	Xerostomie	Xerophth.	Sonstige Schleimhaut-beteil.
14	S.F.	w	prim	83	Gll.parotis li., rezid.	79	Parotidektomie re. + li.	X	X	ø
15	N.W.	m	prim	v. (76)	Gl.parotis re.	71	Tumorexzis. re.	0	0	ø
16	S.E.	w	sek	v. (73)	Gl.parotis re., rezid.	70	Parotis-PE re.	XX	XX	ø
17	B.F.	w	prim	v. (75)	Gl.parotis li., rezid.	65	Teilparotid-ektomie + PE li.	X	--	Gastritis
18	W.A.	w	prim	v.	Gl.parotis li., rezid.	59	2x Parotis-PE li.	X	--	--

v. = verstorben

Tab. 4b:

Pat.	Form des SS	RA	Alter bei Beginn	Ray-naud-Sympt.	Frey'sches Syndrom	sonstige Besonderheiten
1	prim	0	-	XX	0	massiver Lungenbefall mit Rheumaknoten, Pleuritis, Perikarditis
2	prim	0	-	0	0	Ø
3	sek	XX	54	X	0	Psoriasis,Herpes zoster V1, seit Erkrank.beginn kaum noch Geruchs- u. Geschmacksempfinden
4	sek	XX	51	0	XX	Cholezystektomie
5	sek	XX	51	X	X	seit dem 23. Lebensjahr rezid. rheumat. Fieber, mit Erkrank.-beginn Parästhesien der linken Gesichtshälfte, Gallensteine
6	sek	X	32	0	X	rheumat. Fieber mit 31 Jahren, vor Erkrank.beginn linksbetont Mumps, Gallensteine
7	sek	0	-	X	0	mit 22 Jahren OP mehrerer Lymphome am Hals, beginn. Sklerodermie
8	sek	XX	45	X	X	rheumat. Fieber mit 50 Jahren
9	sek	XX	52	0	0	Gallensteine
10	prim	0	-	0	0	Ø
11	prim	0	-	0	0	Ø
12	prim	0	-	X	0	Ø
13	prim	0	-	0	0	Ø
14	prim	0	-	0	0	Ø
15	prim	0	-	0	0	malignes Lymphom vom Typus eines Germinozytoms der re. Gl.parotis
16	sek	XX	52	XX	0	Herpes zoster (Lokalisation ?) li., rezid. eitrige Parotiditen re.
17	prim	0	-	-	X	--
18	prim	0	-	-	-	--

3.2.2 **Histologie (s. Tab. 5)**

Der Schweregrad der histologischen Veränderungen in der Gl. parotis des jeweiligen Patienten wurde durch Beurteilung einzelner Parameter bestimmt. Die Gradeinteilung konnte dabei nur näherungsweise geschehen, da die schriftlichen Befunde zur Histopathologie nicht immer gleich ausführlich auf alle Parameter eingehen und sich manchmal auch widersprechen. Im wesentlichen wurde auf die eigene Beurteilung der histologischen Schnitte zurückgegriffen.

Herangezogen wurden die Ausdehnung der entzündlichen Infiltration und die meist dazu reziproke Reduktion des normalen Drüsengewebes, die Häufigkeit bzw. der Schweregrad der Sialektasien und das Vorhandensein und die Anzahl der myoepithelialen Zellinseln.

Die Einteilung erfolgte wieder nach mäßig (X), mäßig bis stark (X - XX) und stark (XX) bzw. nicht vorhanden (O). Nach den Einzelbewertungen wurde eine Gesamtbeurteilung der histologischen Veränderungen erstellt, wobei alle Parameter gleich gewichtet wurden.

Nach dieser Schweregradeinteilung hatten fünf Patienten stark ausgeprägte histologische Veränderungen in ihrer Gl. parotis mit weitgehender Zerstörung des normalen Drüsengewebes und massiver Rundzellinfiltration. Bei vier Patienten waren die histologischen Veränderungen mäßig bis stark und bei acht Patienten nur mäßig ausgeprägt.

Tab. 5:

Pat. Nr.	SS	Ausdehnung d. entzündl. Infiltration	Häufigkeit bzw. Schwere d. Sialektasien	myoepitheliale Zellinseln	Grad d. Reduktion d. normalen Drüsengewebes	Gesamtbeurteilung
1	prim	X - XX	0	X	X	X
2	prim	XX	X	X - XX	XX	XX
3	sek	X - XX	X	X	X	X
4	sek	XX	XX	XX	XX	XX
5	sek	XX	X	X	XX	X - XX
6	sek	XX	X - XX	X - XX	XX	XX
7	sek	X - XX	XX	X	X	X
8	sek	X - XX	X	X - XX	X - XX	X - XX
9	sek	X	X	X	XX	X
10	prim	XX	XX	XX	XX	XX
11	prim	X - XX	0	X	X - XX	X
12	prim	X - XX	X	X	X - XX	X
13	prim	X - XX	X - XX	X	X	X
14	prim	XX	X	X	XX	X - XX
15	prim	XX	?	XX	X - XX	XX
16	sek	X - XX	XX	X	XX	XX
17	prim	X - XX	?	X	X - XX	X - XX
18	prim	X - XX	X	X	X	X

3.2.3 Allgemeine Laboruntersuchungen (s. Tab. 6)

Blutbild:

Normwerte:

Hämoglobin (Hb): w: 12 - 16 g % m: 14 - 18 g %
Hämatokrit (Hk): w: 34,5 - 45,5 % m: 43,0 - 49,0 %

Demnach weisen lediglich zwei Patienten eine hypochrome Anämie leichten Ausmaßes auf. Sonst bewegten sich die Werte für Hämoglobin und Hämokrit meist im unteren Normbereich.

Leukozytenzahl:

Normwerte: 4 000 - 9 000/nl Leuko

Die Leukozytenzahl war bei nur einer Patientin vermindert, bei allen anderen waren auch die Leukozytenzahlen vor allem im unteren Normbereich angesiedelt.

Differentialblutbild:

Normwerte:

	rel. %	absolut
Neutrophile	55 - 70	2.200 - 6.500
Lymphozyten	25 - 40	1.000 - 3.600
Monozyten	2 - 6	80 - 550
Eosinophile	2 - 4	80 - 260

a. relative Werte:

Eine relative Neutropenie hatten drei Patienten, eine relative Neutrozytose zwei Patienten.
Fünf Patienten wiesen eine relative Lymphopenie auf, zwei Patienten dagegen eine relative Lymphozytose.
Eine relative Monozytose hatten drei Patienten, gegenüber einer relativen Monozytopenie bei einem Patienten.
Die Eosinophilen fehlten bei fünf Patienten anscheinend ganz, bei zwei Patienten waren sie relativ erniedrigt.

b. absolute Werte:
Bei den effektiv entscheidenden absoluten Zellzahlen wandelt sich das Bild deutlich.
Hier haben lediglich noch jeweils ein Patient eine Neutropenie (sek. SS), eine Lymphopenie (prim. SS), eine Monozytose (prim. SS) bzw. eine Monozytopenie (prim. SS). Verminderte oder fehlende Eosinophile hatten sieben Patienten (4 x prim. SS, 3 x sek. SS). Neutrozytosen, Lymphozytosen und Eosinophilie waren in keinem Fall mehr zu beobachten.

Erythrozyten Sedimentationsrate (ESR)

Normwerte (n. Westerngreen):
w: 1h 3 - 8 mm, 2h 5 - 18 mm
m: 1h 6 - 11 mm, 2h 6 - 20 mm
bis 20 mm/1.h = gering beschleunigt
bis 50 mm/1.h = beschleunigt
über 50 mm/1.h = stark beschleunigt

Eine normale ESR hatten also lediglich zwei Patienten. Bei fünf Patienten war sie gering beschleunigt, bei sechs beschleunigt und bei einem Patienten stark beschleunigt.

Tab. 6: Laborwerte

Pat.	Hb (g %)	Hk (%)	Leuko	Neutophile		Lymphozyten		Monozyten		Eosinophile		ESR (mm/h)
				%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	
1	12,3	37	4.800	68	3.264	22	1.056	8	384	2	96	10/23
2	12,1	38	4.200	75	3.150	17	714	8	364	0	0	6/11
3	11,4	35	5.500	55	3.025	39	2.145	2	110	4	220	45/84
4	15,1	45	5.900	67	3.953	27	1.593	3	177	3	177	36/65
5	13,6	39	5.200	60	3.120	34	1.768	4	208	2	104	57/80
6	13,2	41	3.700	58	2.146	36	1.332	6	222	0	0	20/31
7	13,0	40	5.600	74	4.144	20	1.120	4	224	2	112	34/58
8	14,3	42	5.000	49	2.450	43	2.150	8	400	0	0	8/25
9	13,8	40	5.800	46	2.668	47	2.726	6	348	1	58	38/64
10	15,1	44	6.900	75	5.175	24	1.656	1	69	0	0	10/23
11	12,5	36	7.200	69	4.968	27	1.944	4	288	0	0	24/50
12	13,6	41	4.600	65	2.990	22	1.012	12	552	1	46	28/48
13	14,6	43	4.600	52	2.392	39	1.794	6	276	3	138	4/8
14	16,7	43	6.400	70	4.480	24	1.536	4	256	2	128	12/20

3.2.4 **Immunologische Untersuchungsergebnisse (s. Tab. 7)**

Rheumafaktoren

Insgesamt hatten acht der 14 Patienten positive Rheumafaktoren. Davon sieben zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, und bei einer Patientin (Nr. 8) waren die Rheumafaktoren früher mehrfach positiv gewesen, fielen aber je nach Krankheitsaktivität zwischendurch auch negativ aus.

Immunglobuline

Normwerte:

Gesamt	1015 - 2 340 mg/dl
IgG	855 - 1 800 mg/dl
IgA	75 - 295 mg/dl
IgM	85 - 245 mg/dl

Die Gesamt- -Globuline waren bei sechs Patienten vermehrt.
Davon war:
IgG bei fünf Patienten gering bis mäßig erhöht,
IgA bei zwei Patienten vermindert und bei drei Patienten erhöht und
IgM bei einem Patienten vermindert, aber bei vier Patienten deutlich erhöht, in drei Fällen auf das rund Dreifache der Norm.

Autoantikörper

ANA = anti-nukleäres Antigen
SMA = glattes (smooth) Muskulatur Antigen
ENA = extrahierbares nukleäres Antigen

Ro = Milz	La = Thymus
Sm = Smith-antigen	RNP = Ribonukleoproteine

Anti-ANA positiv waren sieben Patienten, alle im sogenannten "fein-speckled" Muster.
Anti-SMA positiv waren vier Patienten.

Anti-Herzmuskel Antikörper hatten drei.
Anti-ENA: insgesamt waren vier Patienten anti-ENA positiv.
Anti-Ro Antikörper hatten zwei Patienten, und je
ein Patient hatte anti-Sm bzw. anti-RNP Antikörper.

Tab. 7:

Pat.	SS	Rf	Immunglobuline (mg/dl)				Autoantikörper
			gesamt	IgG	IgA	IgM	
1	prim	pos	1384	1083	158	143	anti-ANA feinspeckled positiv, anti-Speicheldrüsengang positiv
2	prim	neg	2402	1956	218	228	anti-Herzmuskel leicht positiv
3	sek	pos	1356	1211	55	90	keine
4	sek	pos	1584	1323	175	86	anti-ANA feinspeckled positiv, ENA: anti-Ro positiv
5	sek	pos	2215	1650	434	131	anti-ANA, -SMA und Herzmuskelfaser schwach positiv, anti-Speichel-drüsengang positiv
6	sek	pos	1848	1473	310	65	keine
7	sek	neg	2376	2012	186	178	anti-ANA (Herz, Leber, Nieren) feinspeckled, schwach positiv anti-ENA: anti-Sm positiv
8	sek	pos	1597	1319	206	72	anti-ANA positiv
9	sek	pos	2810	2394	304	112	anti-SMA schwach positiv
10	prim	neg	2368	1901	55	412	anti-DNS schwach positiv, anti-ENA: anti-Ro stark positiv
11	prim	neg	2438	2125	123	190	anti-ANA und -SMA positiv
12	prim	pos	2889	1920	249	720	anti-ANA feinspeckled, positiv, anti-ENA: anti-RNP positiv
13	prim	neg	1907	901	178	828	anti-Herzmuskel positiv
14	prim	neg	2016	954	188	874	anti-SMA positiv

4. Diskussion

4.1 Methodenkritik

4.1.1 Patientenauswahl

Die Auswahl der Patienten zu dieser Untersuchung erfolgte einzig nach histologischen Kriterien, das heißt, nach den schriftlichen Befunden über die histopathologische Untersuchung der Operationspräparate oder Probeexzisionen aus der Gl. parotis. Die anderen großen Kopfspeicheldrüsen wurden nicht in die Untersuchung miteinbezogen, da sie in nur zwei Fällen mitbetroffen waren und in keinem Fall eine histologische Untersuchung gemacht worden war. Erste Probleme bei der Auswahl der Patienten ergaben sich dabei durch die häufig differierenden histopathologischen Befunde der verschiedenen Untersucher (meist zwei, vereinzelt auch drei Pathologische Institute), die die Präparate zur Begutachtung erhalten hatten.
In die Untersuchung miteinbezogen wurden alle Patienten, bei denen wenigstens einer der Untersucher die histopathologische Diagnose einer myoepithelialen Sialadenitis bzw. Parotitis oder einer Immunparotitis gestellt hatte.

4.1.2 Anamnese und klinische Untersuchung

Aufgrund der äußeren Umstände (meist Hausbesuche bei oft älteren Patienten) mußte die klinische Untersuchung eine lückenhafte bleiben.

Die meisten Angaben zur Ausprägung der Xerostomie und RA konnten nicht durch standardisierte Untersuchungen verifiziert werden, sondern die Schweregradeinteilung mußte nach der subjektiven Darstellung der Patienten vorgenommen werden.

4.1.3 **Laborchemische und immunologische Untersuchungen**

Die Blutentnahmen konnten aus oben genannten Gründen bezüglich Entnahmezeit und -bedingungen nicht standardisiert werden.

Da die Blutuntersuchungen in den unterschiedlichsten Zeiträumen nach Erkrankungsbeginn und damit in keinem einheitlichen, aktiven Krankheitsstadium vorgenommen wurden, sind die Ergebnisse mit gewissen Vorbehalten auszuwerten.

Lediglich die immunologischen Untersuchungsergebnisse weisen eine Konstanz auf, da sich der Antikörpernachweis auf die IgG-Immunglobuline bezieht.

4.1.4 **Charakter der Arbeit**

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Studie mit beschreibendem Charakter. Da eine Standardisierung der Untersuchungen nicht möglich war, und aufgrund der geringen Fallzahl, lassen sich die Untersuchungsergebnisse nicht statistisch auswerten.
Es ist lediglich eine beschreibende Auswertung möglich, aus der sich eventuelle Tendenzen ablesen lassen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Allgemeines

Die anamnestischen Daten, klinischen, histologischen, laborchemischen und immunologischen Untersuchungsergebnisse werden einzeln bzw. in zusammengehörenden Gruppen diskutiert. Dabei sollen einmal die histologischen, laborchemischen und immunologischen Untersuchungsergebnisse mit der klinischen Ausprägung des SS's bei dem jeweiligen Patienten in Korrelation gesetzt werden.
Zum anderen sollen die erhaltenen Daten mit den Daten in der Literatur verglichen werden.

4.2.2 Einteilung der Patienten in Gruppen

Patienten mit primärem SS:

Patienten Nr. 1, 2, 12, 14, 17 u. 18

Patienten mit sekundärem SS:

Patienten Nr. 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9 u. 16.

Wegen fehlender Xerostomie und Xerophthalmie konnten aus klinischen Gesichtspunkten die Patienten Nr. 10, 11, 13 und 15 keiner dieser Gruppen zugeordnet werden. Sie werden auch in der nachfolgenden Auswertung in Klammern aufgeführt, da bei ihnen außer der histologischen Diagnose einer myoepithelialen Parotitis der einzige klinische Befund teils rezidivierende Parotisschwellungen sind. Ob bei diesen vier Patienten tatsächlich ein SS vorliegt, wird sich bei der Auswertung aller erhobenen Daten ergeben.

Einteilung der klinischen Ausprägung des SS's in drei Schweregrade

Grad 1: Hierzu zählen die obengenannten Patienten Nr. 10, 11, 13 und 15, die subjektiv weder unter Xerostomie,

Xerophthalmie oder einer sonstigen Erkrankung aus dem immunologischen Formenkreis leiden.

Grad 2: Patienten Nr. 2, 6, 7, 8, 14, 17 und 18, die eine mäßig ausgeprägte Xerostomie und/oder Xerophthalmie haben.

Grad 3: Hierzu zählen Patienten, bei denen mindestens einer der klinischen Parameter Xerostomie und Xerophthalmie stark ausgeprägt sind. Dies sind die Patienten Nr. 1, 3, 4, 5, 9, 12 und 16.

4.2.3 Diskussion der einzelnen Parameter

4.2.3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Altersverteilung:

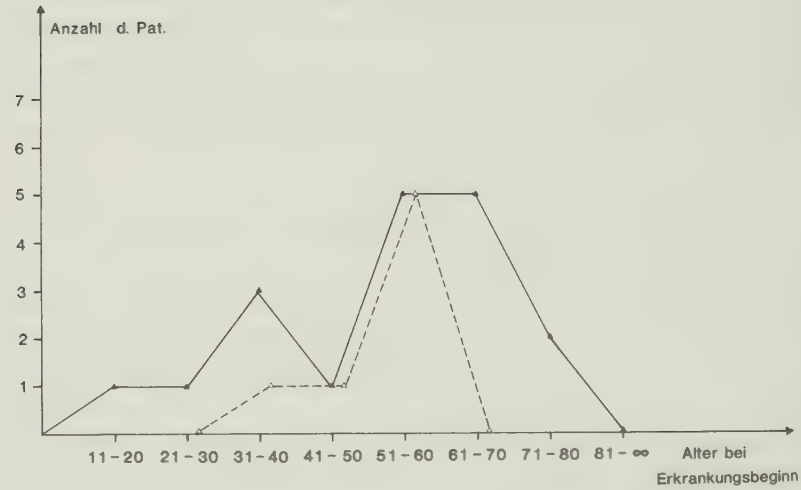

Abb. 5: Alter der Patienten (mit prim. SS) bei Beginn der Parotisschwellung (Δ---Δ) bzw. der RA bei Patienten mit sekundärem SS (▲——▲).

Bei den Patienten mit RA liegt der Gipfel des Erkrankungsbeginns der RA zwischen dem 51. und 60. Lebensjahr, ist also gegenüber den Angaben in der Literatur etwas nach hinten verschoben.
Ganz deutlich wird die Verschiebung in das höhere Lebensalter, wenn man bei allen Patienten als Erkrankungsbeginn

das Alter bei Auftreten der ersten Parotisschwellungen nimmt. Hier liegt der Gipfel des Erkrankungsbeginns zwischen dem 51. und 70. Lebensjahr und damit rund ein Jahrzehnt später als in der Literatur angegeben (25, 97, 130).

Geschlechtsverteilung

Mit 15 weiblichen und drei männlichen Patienten beträgt das Verhältnis weiblich : männlich 5 : 1 und ist damit gegenüber den Angaben in der Literatur deutlich zu den männlichen Patienten hin verschoben (26,96).

4.2.3.2 Klinik und Histologie

Verschiedene Befunde werden in kleinen Tabellen zueinander in Beziehung gesetzt: je eine Tabelle für das gesamte Krankengut, eine für Patienten mit primärem SS und eine für solche mit sekundärem SS.

Wegen der nicht standardisierten Schweregradeinteilungen und der geringen Fallzahl können aber keine statistischen Häufigkeiten angegeben werden.

Parotisschwellung und histologischer Befund

Tab. 8 a

Alle Patienten:

Histologie / Parotisschw.	X	X - XX	XX
nicht rezid.	7, 11		15
rezidivierend	1, 3, 9, 12, 13, 18	5, 8, 14, 17	2, 4, 6, 10, 16

Tab. 8 b

Patienten mit prim. SS:

Histologie / Parotisschw.	X	X - XX	XX
nicht rezid.	11		15
rezidivierend	1, 12, 13	14, 17	2, 10

Tab. 8 c

Patienten mit sek. SS:

Histologie / Parotisschw.	X	X - XX	XX
nicht rezid.	7		
rezidivierend	3, 9,	5, 8	4, 6, 16

Weder im Gesamtpatientengut noch in den Untergruppen läßt sich eine Beziehung zwischen der Schwere der histologischen Veränderungen und der Häufigkeit der Parotisschwellungen herstellen.
So können einerseits bei einmaliger Schwellung der Gl. parotis schon schwere histologische Veränderungen auftreten, andererseits sind in manchen Fällen rezidivierender Parotisschwellungen die histologischen Veränderungen nur gering.

Histologischer Befund und Xerostomie

Tab. 9 a

Alle Patienten:

Xerostomie / Histologie	0	X	XX
X	(11), (13)	1, 7, 18	3, 9, 12
X - XX		8, 14, 17	5
XX	(10), (15)	2, 6	4, 16

(Die Patienten 10, 11, 13 und 15 werden in dieser und jeder weiteren Tabelle, bei der das Ausmaß der Xerostomie miteinbezogen wird, in Klammern aufgeführt, da bei ihnen die klinische Diagnose eines SS fraglich erscheint.)

Im Gesamtpatientengut ist keinerlei Beziehung zwischen dem Ausmaß der histologischen Veränderungen in der Gl. parotis und der klinischen Ausprägung der Xerostomie festzustellen.

Tab. 9 b:

Patienten mit prim. SS:

Xerostomie / Histologie	0	X	XX
X	(11), (13)	1, 18	12
X - XX		14, 17	
XX	(10), (15)	2,	

Tab. 9 c:

Patienten mit sek. SS:

Xerostomie / Histologie	0	X	XX
X		7	3, 9
X - XX		8	5
XX		6	4, 16

Ebenfalls ist in keiner der Untergruppen eine Korrelation zwischen der Ausprägung der histologischen Veränderungen und der Xerostomie sichtbar.
Allerdings ist festzustellen, daß bei den Patienten mit sekundärem SS sowohl die histologischen Veränderungen der

Gl. parotis als auch die Xerostomie insgesamt deutlich stärker ausgeprägt sind, als bei Patienten mit primärem SS.

Auffallend ist, daß die starken histologischen Veränderungen in der Gl. parotis der Patienten 10 und 15 keinerlei klinische Auswirkungen in Form von Xerostomie haben.

Das Ausmaß des Befalls der Gl. parotis scheint sich also nicht unbedingt auf die Ausbildung einer Xerostomie auszuwirken, beziehungsweise kann umgekehrt eine ausgeprägte Xerostomie auch bei nur geringen histologischen Veränderungen bestehen.

Parotisschwellung und Xerostomie

Tab. 10 a:

Alle Patienten:

Parotisschw. / Xerostomie	rezidivierend	nicht rezid.
0	(10), (13)	(11), (15)
X	1, 2, 6, 8, 14, 17, 18	7
XX	3, 4, 5, 9, 12, 16	

Alle Patienten mit stark ausgeprägter Xerostomie hatten rezidivierende Parotisschwellungen, mit einer Ausnahme auch die Patienten mit mäßiger Xerostomie.

Tab. 10 b:

Patienten mit prim. SS:

Parotisschw. / Xerostomie	rezidivierend	nicht rezid.
0	(10), (13)	(11), (15)
X	1, 2, 14, 17, 18	
XX	12	

Tab. 10 c:

Patienten mit sek. SS:

Parotisschw. / Xerostomie	rezidivierend	nicht rezid.
0		
X	6, 8	7
XX	3, 4, 5, 9, 16	

Vor allem in der Patientengruppe mit sekundärem SS ist eine deutliche Korrelation zwischen rezidivierenden Parotisschwellungen und stark ausgeprägter Xerostomie zu sehen.

Dagegen klagen die Patienten mit primärem SS trotz rezidivierender Parotisschwellungen überwiegend nur über eine

mäßig ausgeprägte Xerostomie.
Bestätigt wird, daß bei SS die Parotisschwellungen klassischerweise rezidivierend sind. In dem hier untersuchten Krankengut in 15 von 18 Fällen.

Art der stattgehabten Operation und Xerostomie

Tab. 11:

Xerostomie / Art d. OP	0	X	XX
PE (einseitig, beidseits, einmalig, rezid.)		1, 18	3, 9, 16
Tumorresektion oder Teilparotidektomie eins.	10, 15	2, 6, 8, 17	4, 5, 12
Teilparotidektomie bds. oder Parotidektomie eins.	11, 13		
Parotidektomie bds.		7, 14	

Wie aus der Tabelle 11 ersichtlich ist, hängt die Ausprägung der Xerostomie in keiner Weise von der Art der stattgehabten Operation ab. So kann bei nur einseitiger Parotis-PE die Xerostomie stark ausgeprägt sein, andererseits leiden die beiden Patienten mit totaler Parotidektomie beidseits nur unter mäßig ausgeprägter Xerostomie.

RA und Xerostomie

Tab. 12:

RA / Xerostomie	X	XX
0		
X	6	8
XX		3, 4, 5, 9, 16

Von den ausschließlich weiblichen Patienten mit assozierter RA leidet der überwiegende Teil, nämlich 71,43 %, sowohl unter stark ausgeprägter RA als auch unter stark ausgeprägter Xerostomie. Es ist also eine positive Korrelation zwischen der Ausprägung dieser beiden klinischen Parameter festzustellen.

4.2.3.3 **Laborchemische Untersuchungsergebnisse**

Blutbild (vgl. Tab. 1 u. 13)

Mit je einem Patienten (14,29 %) mit **hypochromer Anämie** sowohl bei den Patienten mit primärem SS als auch bei denen mit sekundärem SS liegen die Prozentsätze deutlich unter den in der Literatur angegebenen. Allerdings bewegt sich das Hämoglobin sehr vieler Patienten im unteren Normbereich. Eine **Leukopenie** hatte kein Patient mit primärem SS, im Gegensatz zu den in der Literatur beschriebenen 25 - 35 %. Dagegen hatte einer von sieben Patienten mit sekundärem SS eine Leukopenie (14,29 %), was andererseits über den in der

Literatur angegebenen 0 - 5 % liegt.

Differentialblutbild

Eine **relative Lymphozytose** war bei zwei Patienten mit sekundärem SS zu finden (28,57 %), was deutlich über den in der Literatur angegebenen 0 - 5 % liegt. Mit 8 % relativer Lymphozytose bei primärem SS entsprach das Ergebnis den Angaben in der Literatur.

Eine **Eosinophilie** - in der Literatur zu 5 - 40 % bei primärem SS und zu 5 - 15 % bei sekundärem SS mit RA - hatte keiner der untersuchten Patienten.
Dagegen wiesen vier Patienten mit primärem SS (57, 14 %) und drei Patienten mit sekundärem SS (42,86 %) eine **Eosinopenie** auf.

ESR - Erythrozytensedimentationsrate

Bei 12 Patienten war die ESR gering bis stark beschleunigt, was 85,71 % entspricht und somit mit den Angaben in der Literatur übereinstimmt.

Die beschleunigte ESR läßt sich bei sechs Patienten durch die bestehende, meist stark ausgeprägte RA erklären (Patienten Nr. 3, 4, 5, 6, 8 und 9). Bei weiteren vier Patienten sind die Gesamt-γ-Globuline vermehrt, bei einem weiteren isoliert die IgM-Immunglobuline.

Tab. 13:

		eigene Patienten (%)	Literatur (%)
Anämie		14,29	50 - 100
Leukopenie	prim. SS	0	25 - 35
	sek. SS	14,29	0 - 5
rel. Lymphozytose	prim. SS	0	0 - 20
	sek. SS	28,57	0 - 5
Eosinophilie	prim. SS	0	5 - 40
	sek. SS	0	5 - 15
Eosinopenie	prim. SS	57,14	ø
	sek. SS	42,86	ø
			(45, 102, 130)

4.2.3.4 Immunologische Untersuchungsergebnisse

Rheumafaktoren

Bei den Patienten mit primärem SS waren die Rheumafaktoren in 28,57 % der Fälle positiv; in der Literatur werden die Prozentsätze bei primärem SS mit 52 - 96 % deutlich höher angegeben.
Die Patienten mit sekundärem SS und RA hatten zu 100 % positive Rheumafaktoren, was mit den Angaben in der Literatur übereinstimmt.

Die Diskrepanz zwischen der Häufigkeit der positiven Rheumafaktoren im eigenen Krankengut und den Angaben anderer Autoren (34) mag darin begründet sein, daß die vorliegende Arbeit eine retrospektive Untersuchung ist, während die Prozentsätze in anderen Veröffentlichungen meist von den Untersuchungsergebnissen akut erkrankter Patienten stammen.
Da die Rheumafaktoren sowohl aus der IgG als auch der IgM-Klasse der Gammaglobuline stammen können, läßt sich ein Negativ-werden ehemals positiver Rheumafaktoren erklären.

Immunglobuline (s. Tab. 14)

Eine **Hypergammaglobulinämie** bestand in 42,86 % der Fälle. Sie war bei Patienten mit primärem SS doppelt so häufig nachzuweisen wie bei Patienten mit sekundärem SS.
Eine Hypogammaglobulinämie bestand in keinem Fall.

Die Häufigkeit der Vermehrung der einzelnen Ig-Klassen steht im untersuchten Patientengut in Relation zu den Angaben in der Literatur, die Prozentsätze sind aber jeweils nur etwa halb so hoch (47, 118, 144).

Bei der **Immunelektrophorese** ergab sich bei den Patienten mit primärem SS eine eindeutig häufigere Vermehrung des **IgG** und **IgM**, während bei den Patienten mit sekundärem SS in erster Linie der **IgA-Spiegel** erhöht war.

Tab. 14:

		Anzahl der Patienten absolut	%	Angaben in der Literatur (%)
Hypergamma-globulinämie	gesamt	6	42,86	50 - 94
	prim. SS	4	57,14	
	sek. SS	2	28,29	
IgG-Vermehrung	gesamt	6	42,86	75 - 76
	prim. SS	4	57,14	
	sek. SS	2	28,29	
IgA-Vermehrung	gesamt	3	21,43	35 - 53
	prim. SS	0	0	
	sek. SS	3	42,86	
IgA-Verminderung	gesamt	2	14,29	Ø
	prim. SS	1	14,29	
	sek. SS	1	14,29	
IgM-Vermehrung	gesamt	4	28,57	59 -62
	prim. SS	4	57,14	
	sek. SS	0	0	
IgM-Verminderung	gesamt	1	7,14	Ø
	prim. SS	0	0	
	sek. SS	1	14,29	(47, 118, 144)

Autoantikörper (s. Tab. 15)

Anti-Speicheldrüsengang Antikörper waren bei je einem Patienten mit primärem und sekundärem SS nachweisbar, was bei der Gruppe der Patienten mit sekundärem SS deutlich unter den Häufigkeitsangaben in der Literatur liegt (34, 97, 130).

Anti-Ro Antikörper wurden bei nur 14,29 % der Patienten mit primärem SS gefunden, was sehr viel seltener ist, als nach den Literaturangaben zu erwarten gewesen wäre (103, 105).

Dagegen war eine Patientin mit sekundärem SS und RA anti-Ro positiv, was bisher noch nicht beschrieben wurde. Auch bietet diese Patientin weder anamnestich-klinische noch sonstige immunologische Hinweise auf einen SLE, was den anti-Ro Nachweis hätte erklären können.

Anti-La positiv war kein Patient, was für die Patienten mit sekundärem SS und RA mit den Angaben in der Literatur übereinstimmt.
Bei den Patienten mit primärem SS wäre in 60 - 80 % der Fälle ein Nachweis von anti-La Antikörpern zu erwarten gewesen. Da sie aber nur in Assoziation mit anti-Ro Antikörpern vorkommen, sind sie, entsprechend dem anti-Ro Nachweis im untersuchten Patientengut, höchstens bei einem Patienten mit primärem SS zu erwarten (22).

Die einzige Patientin mit **anti-Sm Antikörpern** bot keine Hinweise auf einen SLE, für den anti-Sm Antikörper beweisend sind (22, 102). Allerdings hatte sie Zeichen einer beginnenden Sklerodermie.

Anti-RNP Antikörper hatte eine Patientin mit primärem SS, auch sie ohne Zeichen eines SLE. Allerdings wird auch bei primärem SS in 6 % der Fälle ein anti-RNP Antikörpernachweis beschrieben (105).

Die **anti-ANA** Antikörper als zwar nicht für das SS spezifisch, aber in der Literatur als zu 60 - 100 % nachweisbare Antikörper beschrieben, waren bei unserem Patientengut mit 42,86 % bei den Patienten mit primärem SS und 57,14 % bei den Patienten mit sekundärem SS nachweisbar (25, 97, 130).

Anti-DNS Antikörper wurden bei derselben Patientin mit primärem SS gefunden, die auch anti-Ro Antikörper hatte. Der Prozentsatz wird in der Literatur mit 0 - 5 % etwas niedriger angegeben (97).

Anti-SMA Antikörper wurden zu je 14,29 % bei Patienten mit primärem und bei Patienten mit sekundärem SS gefunden, was bei den Patienten mit primärem SS etwas über den Angaben in der Literatur liegt (34, 97).

Tab. 15:

Autoantikörper gegen		Anzahl der Patienten absolut	%	Angaben in der Literatur (%)
Speicheldrüsen-gang	gesamt	2	14,29	
	prim. SS	1	14,29	10 - 60
	sek. SS	1	14,29	65 - 70
anti-La	gesamt	0	0	
	prim. SS	0	0	44 - 70
	sek. SS	0	0	0 bei RA bis 80 bei SLE
anti-Ro	gesamt	2	14,29	
	prim. SS	1	14,29	60 - 81
	sek. SS	1	14,29	0
anti-Sm	gesamt	1	7,14	
	prim. SS	0	0	0
	sek. SS	1	14,29	25 - 35
anti-RNP	gesamt	1	7,14	
	prim. SS	1	14,29	6
	sek. SS	0	0	0
anti-ANA	gesamt	7	50,00	
	prim. SS	3	42,86	60 - 90
	sek. SS	4	57,14	bis 100
anti-SMA	gesamt	4	28,57	
	prim. SS	2	28,57	4
	sek. SS	2	28,57	11 - 40
anti-DNS	gesamt	1	7,14	
	prim. SS	1	14,29	0 - 5
	sek. SS	0	0	0 - 5 (22, 25, 34, 97, 102, 103, 105, 130, 157)

4.2.4 Kritische Betrachtung aller erhaltenen Daten über die einzelnen Patienten

Unter Einbeziehung aller erhaltenen Daten soll die Diagnose "Sjögren Syndrom" bei jedem der 14 Patienten, die nachuntersucht werden konnten, nochmals überprüft werden.

Pat. 1: Klinisch und histologisch hat diese Patientin mit beidseits rezidivierenden Parotisschwellungen, mäßiger Xerostomie, stark ausgeprägter Xerophthalmie und Raynaud-Symptomatik eindeutig ein SS. Bestätigt wird die Diagnose durch die anti-ANA und anti-Speicheldrüsengang Antikörper. Allerdings sollte sie aufgrund der bronchoskopisch-bioptisch nachgewiesenen Rheumaknötchen in der Lunge vielleicht eher der Gruppe der Patienten mit sekundärem SS zugeordnet werden.

Pat. 2: Bei stark ausgeprägten histologischen Veränderungen sprechen bei diesem Patienten die rezidivierenden rechtsseitigen Parotisschwellungen, mäßige Xerostomie und gehäufte Bronchitiden, Rhinitiden und Mundwinkelrhagaden für ein primäres SS. Zur Diagnose würde die hypochrome Anämie und Hypergammaglobulinämie mit IgG-Vermehrung passen. Das Fehlen jeglicher Autoantikörper, bis auf die in diesem Zusammenhang unbedeutenden anti-Herzmuskel Antikörper, spricht allerdings eher gegen das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung.

Pat. 3: Die Patientin hat ein klinisch eindeutiges, sekundäres SS mit rezidivierenden Speicheldrüsenschwellungen, stark ausgeprägter Xerostomie, Xerophthalmie und RA. Das stark reduzierte Geruchs- und Geschmacksempfinden seit Erkrankungsbeginn sowie der später aufgetretene Herpes zoster des 1. Trigeminusastes können Hinweis auf einen Befall des 1. und 5. Hirnnerven bzw. deren Vasa nervorum sein, und somit für eine extraglanduläre Beteiligung sprechen (s. 2.3.4.2).

Die beschleunigte ESR und hypochrome Anämie passen zum Krankheitsbild.
Allerdings wurden bei dieser Patientin außer positiven Rheumafaktoren keinerlei Autoantikörper gefunden.

Pat. 4: Histologisch und klinisch liegt bei dieser Patientin sicher ein sekundäres SS vor, mit beidseits rezidivierenden Parotisschwellungen, stark ausgeprägter Xerostomie und Xerophthalmie, trockener Nasenschleimhaut, häufigen Mundwinkelrhagaden und Sodbrennen, sowie einer stark ausgeprägten RA. Unterstützt wird die Diagnose durch die beschleunigte ESR, positive Rheumafaktoren und anti-ANA Antikörper. Die gefundenen anti-Ro Antikörper sprechen eher für ein primäres SS, da sie bei sekundärem SS bisher noch nicht beschrieben sind.

Pat. 5: Mit rezidivierenden Schwellungen der linken Gl. parotis, stark ausgeprägter Xerostomie und Xerophthalmie, häufigen Mundwinkelrhagaden, Raynaud-Symptomatik und stark ausgeprägter RA besteht bei dieser Patientin ein sekundäres SS.
Die klinische Diagnose wird durch die stark beschleunigte ESR, Vermehrung der IgA-Immunglobuline, positive Rheumafaktoren und den Nachweis der für SS spezifischen anti-Speicheldrüsengang-Antikörper sowie der unspezifischeren anti-ANA und anti-SMA Antikörper bestätigt. Die anti-Herzmuskel Antikörper sind auf das rezidivierende rheumatische Fieber zurückzuführen.
Die seit Erkrankungsbeginn bestehenden Parästhesien der linken Gesichtshälfte sprechen für eine extraglanduläre Beteiligung in Form eines Befalls des linken N. trigeminus.

Pat. 6: Klinisch liegt bei dieser Patientin mit rezidivierenden linksseitigen Parotisschwellungen mit mäßiger Xerostomie und RA eine leichtere Form des sekundären SS's vor. Zur Diagnose passen die gering beschleunigte ESR, Leuko-

penie, positive Rheumafaktoren und die IgA-Vermehrung. Der leichte IgM-Abfall läßt sich durch die vorhandenen Informationen nicht erklären.
Das Fehlen jeglicher Autoantikörper spricht allerdings gegen das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung.

Pat. 7: Die Patientin ist bei einmaliger Parotisschwellung beidseits, mäßiger Xerostomie und Xerophthalmie, häufiger Glossitis und Mundwinkelrhagaden sowie bestehender Raynaud-Symptomatik und beginnender Skerodermie klinisch als Patientin mit sekundärem SS einzustufen.
Die ESR-Beschleunigung, Hypergammaglobulinämie mit IgG-Vermehrung und anti-ANA Antikörper würden zu der Diagnose passen.
Die anti-Sm Antikörper und die relative Lymphopenie sprechen aber eher für einen Systemischen Lupus erythematosus (SLE), für den allerdings keine klinischen Hinweise gefunden wurden.

Pat. 8: Rezidivierende rechtsseitige Parotisschwellungen, mäßige Xerostomie, Sodbrennen, Raynaud-Symptomatik und stark ausgeprägter RA sprechen bei dieser Patientin für ein sekundäres SS.
Die relative Lymphozytose, gering beschleunigte ESR, positive Rheumafaktoren und anti-ANA Antikörper passen zu der Diagnose.

Pat. 9: Diese Patientin hat klinisch ein eindeutiges SS mit rezidivierenden beidseitigen Parotisschwellungen, stark ausgeprägter Xerostomie und Xerophthalmie, häufigen Glossitiden, Pharyngitiden und Sinusitiden, Raynaud-Symptomatik und stark ausgeprägter RA.
Die relative Lymphozytose, beschleunigte ESR, Hypergammaglobulinämie mit IgG- und IgA-Vermehrung, positive Rheumafaktoren und die für das SS unspezifischen anti-SMA Antikör-

per passen zu der Diagnose.

Pat. 10: Diese Patientin hatte lediglich beidseitige, rezidivierende Parotisschwellungen und kann aufgrund der stark ausgeprägten histologischen Veränderungen der Gl. parotis allenfalls als Patientin mit subklinischem SS eingestuft werden.
Die gering beschleunigte ESR, Hypergammaglobulinämie mit IgG- und IgM-Vermehrung sowie die anti-DNS Antikörper würden zur Diagnose passen.
Als Bestätigung der Diagnose "subklinisches SS" dienen eindeutig die stark positiven anti-Ro Antikörper.

Pat. 11: Eine einmalige Schwellung der linken Gl. parotis und eine Neigung zu trockener Nasenschleimhaut und Sodbrennen sprechen bei den histologischen Veränderugen bei diesem Patienten ebenfalls höchstens für ein subklinisches SS.
Die beschleunigte ESR, Hypergammaglobulinämie mit IgG-Vermehrung und anti-ANA Antikörper würden zu der Diagnose passen, sind aber als Bestätigung zu unspezifisch.

Pat. 12: Klinisch hat die Patientin ein primäres SS mit rezidivierenden rechtsseitigen Parotisschwellungen, stark ausgeprägter Xerostomie und mäßiger Xerophthalmie und Raynaud-Symptomatik.
Beschleunigte ESR, positive Rheumafaktoren, Hypergammaglobulinämie mit IgG- und ausgeprägter IgM-Vermehrung sowie anti-ANA und anti-RNP Antikörper können zur Diagnosebestätigung dienen, wenn auch anti-RNP Antikörper eher für einen SLE sprechen.

Pat. 13: Bei diesem jugendlichen Patienten sprechen die ausgeprägten histologischen Veränderungen und die rezidivierenden linksseitigen Parotisschwellungen bei Fehlen sonstiger klinischer Symptomatik für ein subklinisches SS.

Bei den laborchemischen und immunologischen Untersuchungen ist aber lediglich eine starke IgM-Vermehrung auffallend, die sich nicht als Bestätigung der Diagnose eines SS's verwerten läßt.

Pat. 14: Diese Patientin hat klinisch ein primäres SS mit rezidivierenden beidseitigen Parotisschwellungen und mäßiger Xerostomie und Xerophthalmie.
Die gering beschleunigte ESR, ausgeprägte IgM-Vermehrung und anti-SMA Antikörper passen als unspezifische Parameter zum Krankheitsbild.

4.3 Schlußfolgerungen

Blutbild und Differentialblutbild sind zu unspezifische Untersuchungen, als daß ihre Ergebnisse auf ein SS hinweisen könnten. Zumal die eigenen Ergebnisse zum Teil erheblich von den Angaben in der Literatur abweichen oder gar ganz gegenteilig ausfallen. So die bei der Hälfte der Patienten gefundene Eosinopenie, die bisher nirgendwo erwähnt wurde - im Gegenteil wird eher eine Eosinophilie beschrieben (102, 45, 130).

Der Nachweis der Autoantikörper im untersuchten Patientengut ist im Vergleich zu den Häufigkeitsangaben in der Literatur enttäuschend ausgefallen. Bei nahezu allen Autoantikörpergruppen lag die Zahl der positiven Ergebnisse zum Teil erheblich tiefer.
Insbesondere der Nachweis der für das SS spezifischen anti-Ro und anti-La Antikörper läßt sich bei dieser retrospektiven Untersuchung kaum zur Diagnosefindung bei klinisch untypischem bzw. subklinischem SS verwerten.
Positive Rheumafaktoren, eine Hypergammaglobulinämie oder die Vermehrung einzelner Immunglobulinklassen können jedoch durchaus zur Bestätigung der klinisch-histologischen Diagnose eines SS's dienen.

Bei den 14 Patienten, bei denen auch Laboruntersuchungen gemacht werden konnten, liegt in 11 Fällen ein klinisch eindeutiges primäres oder sekundäres SS vor.
Aber nur bei vier Patienten konnten die für das SS spezifischen anti-Ro und/oder anti-Speicheldrüsengang Antikörper nachgewiesen werden.
Bei zwei Patienten spricht das Fehlen jeglicher Autoantikörper (bis auf die in diesem Zusammenhang unbedeutenden Herzmuskel Antikörper) sogar gegen das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung.

Von den restlichen drei Patienten, die aufgrund des Fehlens weiterer klinischer Symptomatik (außer Parotisschwellungen) als Patienten mit subklinischem SS eingestuft werden könnten, hat nur eine Patientin anti-Ro Antikörper, womit die Diagnose bestätigt ist.
Eine weitere Patientin hat immerhin einige immunologische Veränderungen, so daß der Verdacht auf ein subklinisches SS bestehen bleibt.
Bei dem dritten Patienten muß aufgrund des Fehlens jeglicher Autoantikörper ein SS oder eine andere Autoimmunerkrankung ausgeschlossen werden, und es bleibt somit bei der rein histologischen Diagnose einer myoepithelialen Sialadenitis.

5. Zusammenfassung

I. Das **Sjögren-Syndrom** ist definiert als eine chronisch entzündliche Bindegewebserkrankung, die zu 80 - 90 % Frauen jenseits der Menopause befällt.

In seiner primären Form imponiert das Sjögren-Syndrom als meist bilaterale und rezidivierende Schwellung der großen Speicheldrüsen, insbesondere der Gl. parotis, und/oder der Tränendrüsen mit nachfolgender Xerostomie und/oder Xerophthalmie. Es können aber auch die seromukösen Drüsen des Gastrointestinal- und Respirationstraktes sowie die Schweißdrüsen betroffen sein.
Bei extraglandulärer Beteiligung sind Lymphknotenschwellungen, Spenomegalie und ein Befall des Gefäßsystems in Form einer Vaskulitis am häufigsten zu beobachten.

Das sekundäre Sjögren-Syndrom ist definiert als Xerostomie und/oder Xerophthalmie plus eine weitere Kollagenose. In drei Viertel der Fälle handelt es sich hierbei um eine rheumatoide Arthritis und in 10 % um einen systemischen Lupus erythematosus.

Die Erkrankung ist primär gutartig. Aber Patienten mit Sjögren-Syndrom haben ein 40fach höheres Risiko als die Normalbevölkerung, ein malignes Lymphom zu entwickeln.

Die **histologischen Veränderungen** der Speichedrüsen sind in der Gl. parotis am ausgeprägtesten. Sie bestehen in einer starken, diffusen oder follikulären, lymphoiden interstitiellen Zellinfiltration, einer Atrophie der sezernierenden Endstücke, dyschylischen Gangveränderungen und Sialektasien sowie einer Gerüstsklerose des Drüsenparenchyms.

Große diagnostische Bedeutung kommt dabei den myoepithelialen Zellinseln zu, die inmitten des Drüsenparenchyms liegen. Sie entstehen aus polsterförmigen Proliferationen von Gang- und Myoepithelien, die zunehmend die Lichtung der Ausführungsgänge einengen und Hyalinisierung und kollagene Umwandlungen der Basalmembran aufweisen können.
Bei hochgradigen Veränderungen können nur noch myoepitheliale Zellinseln und lymphoide Zellinfiltrate zu sehen sein, teils kommt es zu Vakatwucherung von Fettgewebe.

An **Laboruntersuchungen** sind neben unspezifischen Veränderungen wie beschleunigte Erythrozytensedimentationsrate, hypo- bis normochrome Anämie, Leukopenie und Hypergammaglobulinämie mit vor allem erhöhter IgM-Fraktion in erster Linie immunologische Untersuchungen von Bedeutung.
Neben den in bis zu 100 % der Fälle positiven Rheumafaktoren sind antinukleäre Antikörper (ANA) und Antikörper gegen Gammaglobuline (RANA), Thymus (La), Milz (Ro) und Speicheldrüsengangsepithelien am häufigsten nachzuweisen. Allerdings liegen hier oft Überschneidungen mit dem Antikörpermuster bei SLE vor.

Die **Therapie** ist im wesentlichen eine symptomatische. Künstliche Tränen und künstlicher Speichel sowie systemische Gabe von Bromhexin bei Xerophthalmie haben sich bewährt. Die rheumatoide Arthritis oder ein SLE im Rahmen eines sekundären SS's erfordern die übliche Therapie.

II. Um der Frage nachzugehen, ob die histologische Diagnose einer myoepithelialen Sialdenitis pathognomonisch ist für ein SS und die Möglichkeiten der Diagnosestellung eines SS's durch den Hals-Nasen-Ohrenarzt aufzuzeigen, wurden 18 Patienten ausgewählt, die wegen einer Schwellung der Gl. parotis in der Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik Tübingen operiert worden waren.
Einziges Auswahlkriterium war der histologische Befund einer myoepithelialen Parotitis bzw. Immunparotitis.
Von den 18 ausgewählten Patienten konnten 14 nachuntersucht werden, vier Patienten waren in der Zwischenzeit verstorben.

1. Von allen 18 Patienten waren 80 % weiblichen Geschlechts. Das Alter bei Beginn der Speicheldrüsenschwellung lag im Durchschnitt bei 52,72 Jahren, bei Beginn der RA bei den Patienten mit sekundärem SS bei 48,14 Jahren. Dabei lagen bei diesen Patienten zwischen dem Beginn der RA und den Speicheldrüsenschwellungen durchschnittlich 7,57 Jahre.

Klinisch litten sechs Patienten an einem primären und acht Patienten an einem sekundären SS.
Bei vier Patienten konnte allenfalls von einem subklinischen SS gesprochen werden, da sie außer den histologischen Veränderungen in der Gl. parotis keinerlei klinische Symptomatik im Sinne eines SS's boten.

Die Patienten mit sekundärem SS waren ausschließlich weiblichen Geschlechts. Die zusätzliche Kollagenose war in sieben Fällen eine RA und in einem Fall eine Sklerodermie.

Auffallend häufig waren in der Anamnese rheumatisches

Fieber und Herpes zoster Infektionen.

2. Als Besonderheiten bei dem relativ kleinen Patientenkollektiv sind bei einem Patienten der Übergang der benignen myoepithelialen Sialadenitis in ein malignes Germinozytom der Gl. parotis zu erwähnen.
Eine Patientin hatte bronchoskopisch-bioptisch nachgewiesene Rheumaknoten in der gesamten Lunge mit deutlicher klinischer Symptomatik wie ausgeprägter Dyspnoe, Pleuritis und Perikarditis.

3. Die Ausprägung der Xerostomie hängt weder von dem Schweregrad der histologischen Veränderungen der Gl. parotis ab, noch von der Art der stattgehabten Operation.
Ebensowenig war ein Zusammenhang zwischen rezidivierenden Parotisschwellungen und zunehmenden histologischen Veränderungen festzustellen.

4. Blutbild, Differentialblutbild und Erythrozytensedimentationsrate sind zu unspezifische Untersuchungen, als daß ihre Ergebnisse auf ein SS hinweisen könnten. Zumal die eigenen Ergebnisse zum Teil erheblich von den Angaben in der Literatur abweichen oder gar gegenteilig ausgefallen sind. So wurde bei der Hälfte der untersuchten Patienten eine Eosinopenie gefunden, während eher das Auftreten einer Eosinophilie beschrieben wird.

5. Die Rheumafaktoren waren bei den Patienten mit sekundärem SS in den zu erwartenden 100 % der Fälle positiv. Bei den Patienten mit sekundärem SS lag der positive

Nachweis mit 28,57 % deutlich zu niedrig.

6. Bei 42,86 % der Patienten bestand eine Hypergammaglobulinämie, was etwas unter den Angaben in der Literatur liegt. Dabei war bei den Patienten mit primärem SS eine Hypergammaglobulinämie doppelt so häufig zu finden wie bei den Patienten mit sekundärem SS.
Die Immunelektrophorese ergab bei den Patienten mit primärem SS in erster Linie eine Vermehrung von IgG und IgM, während IgA ausschließlich bei Patienten mit sekundärem SS vermehrt war.

7. Der Nachweis von Autoantikörpern war durchweg sehr viel seltener positiv, als nach den Angaben in der Literatur zu erwarten gewesen wäre.
Insbesondere die für das SS spezifischen anti-Ro, -La und -Speicheldrüsengang Antikörper waren insgesamt nur viermal nachweisbar.
In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung konnte lediglich bei einer Patientin der anti-Ro Antikörpernachweis zur Diagnosefindung dienen, da bei ihr außer beidseits rezidivierenden Parotisschwellungen keinerlei klinische Hinweise auf ein SS bestanden.
Bei den anderen drei Patientinnen war die klinische Symptomatik so eindeutig, daß der Antikörpernachweis nur eine weitere Bestätigung der Diagnose war.

8. Der histologische Befund einer myoepithelialen Sialadenitis kann **nicht** als pathognomonisch für ein SS angesehen werden.

So hat ein Patient mit stark ausgeprägten histologischen

Veränderungen weder klinische noch immunologische Hinweise auf ein SS geboten.
Und bei einer weiteren Patientin kann lediglich von einem Verdacht auf ein subklinisches SS gesprochen werden.

9. Bei dem histologischen Befund einer myoepithelialen Sialadenitis sind zur Stellung der Diagnose "Sjögren-Syndrom" sowohl die klinische Symptomatik, gezielte Anamneseerhebung, allgemeine Laboruntersuchungen als auch insbesondere eine genaue immunologische Diagnostik, wodurch auch eine subklinische Form des SS's aufgedeckt werden kann, unabdingbar.

6. Literaturverzeichnis

1. Ahearn, J.M., Provost, T.T., Dorsch, C.A., Stevens, M.B., Bias, W.B., Arnett, F.C. (1982). Interrelationships of HLA-DR, MB, and MT phenotypes, autoantibody expression, and clinical features in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 25, 1031 - 1040

2. Akizuki, M., Boehm-Truin, M.J., Kassan, S.S., Steinberg, A.D., Chused, T.M. (1977). Purification of an acidic nuclear protein antigen and demonstration of its antibodies in subsets of patients with sicca syndrome, J. Immunol. 119, 932 - 938

3. Akizuki, M., Powers, R., Hofman, H.R. (1977). A soluble acid protein of the cell nucleus which reacts with serum from patients with systemic lupus erythematosus. J. Clin. Invest. 59, 264 - 272

4. Alarcón-Segovia, D., Diaz-Jouaren, E., Fishblin, E. (1973). Features of Sjögren's syndrome in primary biliary cirrhosis. Ann. Intern. Med. 79, 31 - 36

5. Alarcón-Segovia, D., Divertie, M.B., Brown, A.L. (1965). Pulmonary manifestations associated with Sjögren's syndrome (Proceedings of the Annual Meeting of the American Rheumatism Association, June 17 - 18, 1965, Philadelphia). Arthritis Rheum. 8, 427 - 432

6. Alarcón-Segovia, D., Ibñez, G., Velázquez-Forero, F., Hernández-Ortîz, J., Gonzáles-Jiménez, Y. (1974). Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus: clinical and subclinical manifestations. Ann. Intern. Med. 81, 577 - 583

7. Albrich, K. (1928/29). Die Keratitis filiformis und die Sekretion der Tränendrüse. Graefes Arch. 121, 402 -404

8. Alspaugh, M.A., Jensen, F.C., Rabin, H., Tan, E.M. (1978). Lymphocytes transformed by Epstein-Barr virus: induction of nuclear antigen reactive with antibody in rheumatoid arthritis. J. Exp. Med. 147, 1018 - 1027

9. Alspaugh, M.A., Maddison, P. (1980). Resolution of the identity of certain antigen-antibody-systems in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: an inter-laboratory collaboration. Arthritis Rheum. 23, 287 - 293

10. Alspaugh, M.A., Talal, N., Tan, E.M. (1976). Differentiation and characterization of autoantibodies and their antigens in Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum. 19, 216 - 222

11. Alspaugh, M.A., Talal, N., Tan, E.M. (1976). Differentiation and characterization of autoantibodies and their antigens in Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum. 19, 329 - 340

12. Alspaugh, M.A., Tan, E.M. (1975). Antibodies to cellular antigens in Sjögren's syndrome. J. Clin. Invest. 55, 1067 - 1073

13. Alvarellos, A., Ahearn, J.M., Provost, T.T., Dorsch, C.A., Stevens, M.B., Bias, W.B., Arnett, F.C. (1983). Relationships of HLA-DR and MT antigens to autoantibody expression in systemic lupus erythematosus (letter). Arthritis Rheum. 26, 1533 - 1535

14. Anderson, J.R., Gray, K.G., Beck, J.S., Kinnear, W.F. (1961). Precepitating antibodies in Sjögren's disease. Lancet 2, 456 - 460

15. Anderson, L.G., Talal, N. (1972). The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation in Sjögren's syndrome. Clin. Exp. Immunol. 10, 199 - 211

16. Anderson, L.G., Tarpley, T.M., Talal, N., Cummings, N.A., Wolf, R.O., Schall, G.L. (1973). Cellular-versus-humoral autoimmune responses to salivary gland in Sjögren's syndrome. Clin. Exp. Immunol. 13, 335 - 342

17. Auböck, L., Albegger, K.W. (1972). Virusähnliche Strukturen bei Sjögren Syndrom. Arch. Klin. Exp. Ohren-Nasen- und Kehlkopfheilk. 202 (Kongreßbericht), 427 - 430

18. Azzopardi, J.G., Evans, D.L. (1971). Malignant lymphoma of parotid associated with Mikulicz disease (benign lymphoepithelial lesion). J. Clin. Pathol. 24, 744 - 750

19. Batsakis, J.G. (1979). Tumor of the Head and Neck. Clinical and Pathological Considerations. The Williams & Wilkins Company, Baltimore. S. 105 - 112

20. Beigelböck, W. Hoff, H. (1952). Über das Sjögrensche Syndrom. Dtsch. Med. Wschr. 77, 1, 42 - 45

21. Bell, D.A., Maddison, P.J. (1980). Serologic subsets in systemic lupus erythematosus: an examination of autoantibodies in relationship to clinical features of disease and HLA antigens. Arthritis Rheum. 23, 1268 - 1273

22. Berg, P.A. (1984). Diagnose der Kollagenkrankheiten. Internist 25, 37 - 50

23. Betsch, A. (1928). Die chronische Keratitis filiformis als Folge mangelnder Tränensekretion. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 80, 618 - 621

24. Blaylock, W.M., Waller, M., Normansell, D.E. (1974). Sjögren's syndrome: hyperviscosity and intermediate complexes. Ann. Intern. Med. 80, 27 - 34

25. Bloch, K.J., Buchanan, W.W., Wohl, M.J., Bunim, J.J. (1965). Sjögren's syndrome: a clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases. Medicine (Baltimore) 44, 187 - 231

26. Bloch, K.J., Wohl, M.J., Ship, J.J., Oglesby, R.B., Bunim, J.J. (1960). Sjögren's syndrome: I. Serologic reactions in patients with Sjögren's syndrome with and without rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 3, 287 - 297

27. Böhm, A. (1960). Über den Sjögrenschen Symptomenkomplex. Münch. Med. Wschr. 92, 955 - 957

28. Brands, T. (1972). Diagnostik der Speicheldrüsenerkrankungen. Z. Laryng. Rhinol. 51, 639 - 659

29. Brückner, R. (1945). Über einen erfolgreich mit Perandren behandelten Fall von Sjögrenschem Symptomenkomplex. Ophthalm. 110, 1 - 2

30. Brunn, M. v. (1895). Die symmetrische Schwellung der Thränen- und Mundspeicheldrüsen in ihren Beziehungen zur Pseudoleukämie. Beitr. Klin. Chir. 45, 225 - 228

31. Bucher, K.G., Reid, L. (1959). Sjögren's syndrome. Report of a fatal case with pulmonary and renal lesions. Br. J. Chest. 53, 237 - 242

32. Bunim, J.J. (1961). Broader spectrum of Sjögren's syndrome and its pathogenetic implications. Ann. Rheum. Dis. 20, 1 - 10

33. Bunim, J.J., Talal, N. (1963). The association of malignant lymphoma with Sjögren's syndrome. Trans. Assoc. Am. Physicians 76, 45 - 55

34. Burns, J.C. (1983). Persistent cytomegalovirus infection - the etiology of Sjögren's syndrome. Med. Hypotheses 10, 460 - 485

35. Cantor, H., McVay-Boudreau, L. Hugenberger, J., Naidorf, K., Shen, F.W., Gershon, R.K. (1978). Immunoregulatory circuits among T-cell sets: II. Physiologic role of feedback inhibition in vivo: absence in NZB mice. J. Exp. Med. 147, 1116 - 1125

36. Chappel (1930). Xerostomia - is it a deficiency disease? Trans. 36 th. ann. meet. am. laryng rhinol and otolog. soc. inc., 129 - 134

37. Chudwin, D.S., Daniels, T.E., Wara, D.W., Amman, A.J., Barrett, D.J., Whitcher, J.P., Cowan, M.J. (1981). Spectrum of Sjögren's syndrome in children. J. Pediatr. 98, 213 - 217

38. Chused, T.M., Harden, J.A., Frank, M.M., Green, J. (1974). Identification of cells infiltrating the minor salivary glands in patients with Sjögren's syndrome. J. Immunol. 112, 641 - 648

39. Chused, T.M., Moutsopoloulos, H.M., Sharrow, S.O., Hansen, C.T., Morse, H.C. (1978). Mechanism of autoimmune disease in New Zealand black mice. In: Rose, H.R., Bigazzi, P.E., Warner, N.L. Genetic control of autoimmune disease. New York: Elsevier-North Holland. S. 177 - 191

40. Cifarelli, P.S., Bennett, M.J., Zaino, E.C. (1966). Sjögren's syndrome. A case report with an additional diagnostic aid. Arch. Intern. Med. 117, 429 - 435

41. Clark, G., Reichlin, M., Tomas, T.P. (1969). Characterization of a soluble cytoplasmic antigen reactive with sera from patients with systemic lupus erythematosus. J. Immunol. 102, 117 - 122

42. Crisholm, D.M., Mason, D.K. (1968). Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. J. Clin. Pathol. 21, 656 - 672

43. Denko, C.W., Old, J.W. (1969). Myopathy in the sicca syndrome (Sjögren's syndrome). Medicine (Baltimore). 51, 631 - 637

44. Deutsch, H.J. (1967). Sjögren's syndrome and pseudolymphoma. Ann. Otolaryngol. 76, 1075 - 1081

45. Dubois, F.I. (ed.) (1974). Lupus erythematosus. A review of the current status of discoid and systemic lupus erythematosus and their variants. University of Southern California Press, Los Angeles. S. 189 - 201

46. Epstein, O., Thomas, H.C., Sherlock, S. (1980). Primary biliary cirrhosis is a dry gland syndrome with features of chronic graft-versus-host disease. Lancet i, 1166 - 1168

47. Fairfax, A.J., Haslam, P.L., Pavia, D., Sheahan, N.F., Bateman, J.R., Agnew, J.E., Clarke, S.W., Turner-Warwick, M. (1981). Pulmonary disorders assiciated with Sjögren's syndrome. Q. J. Med. 50, 279 - 295

48. Fauci, A.S. (1980). Immunoregulation in Sjögren's syndrome. Ann. Int. Med. 92, 219 - 220

49. Fauci, A.S., Steinberg, A.D., Haynes, B.F., Whalen, G. (1978). Immunoregulatory aberrations in systemic lupus erythematosus. J. Immunol. 121, 1473 - 1479

50. Feltkamp, T.E.W., van Rossum, A.L. (1968). Antibodies to salivary duct cells, and other autoantibodies, in patients with Sjögren's syndrome and other idiopathic autoimmune diseases. Clin. Exp. Immunol. 3, 1 - 16

51. Fifht Annual ASCP Research Symposoium (1971). Viruses and autoimmune disease. Am. J. Clin. Pathol. 56, 259 - 350

52. Fischbach, M., Char, D., Christensen, M., Davids, T., Whaley, K., Alspaugh, M, Talal, N. (1980). Immune complexes in Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum. 23(2), 791 - 795

53. Font, R.L., Yanoff, M., Zimmermann, L.E. (1967). Benign lymphoepithelial lesion of the lacrimal gland and its relationship to Sjögrens Syndrom. Am. J.Clin. Pathol. 48, 365 - 376

54. Fossaluzza, V. (1984). Bromhexine in symptomatic treatment of Sjögren's syndrome. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 185(4), 292 - 295

55. Frank, M.M., Schreiber, A.D., Atkinson, J.P., Jaffe, C.J. (1977). Pathophysiology of immune hemolytic anemia. Ann. Intern. Med. 87, 210 - 222

56. Freedman, S.I. (1971). Malignant lymphomas of the salivary glands. Arch. Otolaryngol. 93, 123 - 137

57. Friese, G., Linke, A. (1950). Beitrag zur Ätiologie des Sjögrenschen Syndroms. Dtsch. Med. Wschr. 75, 980 - 983

58. Frost-Larsen, K., Isager, H., Manthorpe, R. (1978). Sjögren's syndrome treated with bromhexine: a randomised clinical study. Br. Med. J. 1, 1579 - 1581

59. Fudenberg, H.H., Stites, D.P., Caldwell, J.L., Wells, J.V. (Hrsg.) (1978). Basic and clinical immunology. Los Altos, Lange Medical Publications, S. 200 - 202

60. Godtfredsen, E. (1947). Relation between Sjögren's disease, Plummer-Vinson syndrome and aribоflavinosis. Acta Ophthalm. (Copenh.) 25/II, 95 - 101

61. Godwin, J.T. (1952). Benign lymphoepithelial lesion of the parotid gland. Cancer. 5, 1089 - 1094

62. Goto, M., Tanimoto, K., Chihara, T., Horiuchi, Y. (1981). Natural cell-mediated cytotoxicity in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 24, 1377 - 1382

63. Gougerot, M. (1925). Insuffissance progressive et atrophie des glandes salivaires et muqueuses de la bouche, des conjunctives (et parfois des muqueuses nasales, laryngées vulvaire). Bull. Soc. Fr. Dermat. 32, 376 - 381

64. Graciansky, P. de, Boulle, S., Hardouin, J.P. (1950). Syndrome de Gougerot-Sjögren d'étiologie complexe. Bull. Soc. Fr. Dermat. Syph. 57, 292 - 294

65. Grośz, S. v. (1939). Anaemia perniciosa bei Patienten mit Sjögren'schem Symptomenkomplex. Klin Wschr. 1, 318 - 320

66. Gravanis, M.B., Giansanti, J.S. (1970). Malignant histopatholigic counterpart of the benign lymphoepithelial lesion. Cancer 26, 1332 - 1342

67. Grennan, D.M., Ferguson, M., Williamson, J., Mavrikakis, M., Dick, W.C., Buchanan, W.W. (1977). Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus: I. The frequency of the clinical and subclinical features of Sjögren's syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. NZ. Med. J. 86, 374 - 376

68. Haas, E. (1951). Über die rheumatische Genese einer generalisierten Gefäßerkrankung mit Sjögrenschem Syndrom. (Dacro-sialo-adenopathia atrophicans.) Virchows Arch. 320, 264 - 267

69. Hashimoto, K., Robinson, L., Velayos, E., Niizuma, J. (1971). Dermatomyositis. Electron microscopic, immunologic and tissue culture studies of paramyxovirus like inclusious. Arch. Dermatol. 103, 120 - 135

70. Hals-Nasen-Ohrenheilkunde in Klinik und Praxis. Bd. III. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York. 1978. S. 12 - 18

71. Hamburger, M.I. (1980). Functional status of Fc-receptor of the reticuloendothelial system in Sjögren's syndrome. Ann. Int. Med. 92, 222 - 224

72. Hegglin/Siegenthaler. (1980). Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York. S. 6.46 - 6.47

73. Holm, S. (1949). Keratoconjunctivitis sicca and the sicca syndrome. Acta Ophthalmol. 33, Suppl., 1 - 230

74. Hornbaker J.M. Jr., Foster, E.W., Williams, G.S., Davis, J.S. (1966). Sjögren's syndrome and nodular reticulum cell sarcoma. Arch. Intern. Med. 118, 449 - 456

75. Houwer, M. (1927). Keratitis filamentosa and chronic arthritis. Trans. Ophthalm. Soc. UK. 47, 88 - 98

76. Isakowitz, J. (1928). Die endokrine Periarthritis (Umber) und Keratitis filamentosa. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 81, 85 - 92

77. Izui, S., McConahey, P.J., Dixon, F.J. (1978). Increased spontaneous polyclonal activation of B lymphocytes in mice with spontaneous autoimmune disease. J. Immunol. 121, 2213 - 2219

78. Jones. B.R. (1958). Lacrimal a salivary precipitating antibodies in Sjögren's syndrome. Lancet 2, 773 - 776

79. Jürgens, K., Pfalz, F. (1946). Speicheldrüsenerkrankungen als Mangelsypmtome bei avitaminotischen Ratten und ihre Heilung durch Vitamine und Follikelhormone. Festschrift für Emil Christoph Barell, Basel. S. 12 - 19

80. Kahn, M., Merritt, A.D., Wohl, M.J., Orloff, J. (1962). Renal concentration defect in Sjögren's syndrome. Ann. Intern. Med. 56, 883 - 895

81. Kaltreider, H.B., Talal, N. (1969). The neuropathy of Sjögren's syndrome: trigeminal nerve involvement. Ann. Intern. Med. 70, 751 - 762

82. Kassan, S.S., Akizuki,M., Steinberg, A.D., Reddick, R.L., Chused, T.M. (977). Antibody to a soluble acid nuclear antigen in Sjögren's syndrome. Am. J. Med. 63, 328 - 334

83. Kassan, S.S., Gardy, M. (1978). Sjögren's syndrome: An update and overview. Am. J. Med. 64, 1037 - 1046

84. Kassan, S.S., Thomas, T.L., Montsoupoulos H.M., Kimberley, R.P., Budman, D.R., Costa, J., Decker, J.L., Chused, T.M. (1982). Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. Am. Intern. Med. 89, 888 - 892

85. Klippel, J.H. (1980). Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematolus. Ann. Int. Med. 92, 217 - 219

86. Lancaster, J.E., Hughes, K.W. (1963). Mikulicz' disease involving multiple salivary glands. Oral Surg. 16, 1266 - 1278

87. Lawley, T.J. (1980). Detection and characterization of circulating immune complexes in Sjögren's syndrome. Ann. Int. Med. 92, 221 - 222

88. Léríche, R. (1947). A l'étiologie du syndrome de Gougerot-Sjögren. Presse Med. 77, 7 - 10

89. Lisch, K. (1937). Über hereditäres Vorkommen des mit Kerato-Conjunctivitis sicca verbundenen Sjögrenschen Symptomenkomplexes. Arch. Augenheilkd. 110, 357 - 361

90. Lukes, R.J., Collins, R.D. (1974). Immunologic characterization of human malignant lymphomas. Cancer 34, 1488 - 1503

91. Lyons, G.D., Martinez, A.J., Biundo, J.J. (1983). Sicca syndrome - diagnostic perplexities, Laryngoscope 93, 880 - 883

92. MacLean, A.L. (1945). Sjögren's syndrome. Bull. Johns Hopkins Hosp. 76, 179 - 182

93. Mann D.L. (1980). HLA alloantigens in primary and secondary Sjögren's syndrome. Ann. Inn. Med. 92, 215 - 216

94. Mannik, M., Arend, W.P., Hall, A.P., Gilliland, B.C. (1979). Studies on antigen-antibody complexes: I. Elimination of soluble complexes from rabbit circulation. J. Exp. Med. 133, 713 - 719

95. Manthorpe, R., Frost-Larsen, K., Høj, I., Isager, H., Prause, J.U. (1981). Bromhexine treatment of Sjögren's syndrome: Effect on lacrimal and salivary secretion, and on proteins in tear fluid and saliva. Scand. J. Rheumatol. 10 (3): 177 - 180

96. Manthorpe, R., Frost-Larson, K., Isager, H., Prause, J. U. (1981). Sjögren's syndrome. A review with emphasis on immunological features. Allergy 36, 139 - 153

97. Manthorpe, R., Permin, H, Lage-Jensen, U. (1979). Autoantibodies in Sjögren's syndrome. With special reference to liver-cell-membrane antibody (LMA). Scand. J. Rheumatol. 8, 168 - 172

98. Manthorpe, R., Petersen, S.H., Prause, J. U. (1984). Primary Sjögren's syndrome treated with Efamol/Efavit. Rheumatol. Int. 4, 165 - 167

99. Manthorpe, R., Teppo, A.-M., Bendixen, G., Wegelius, O. (1982). Antibodies to SS-B in chronic inflammatory connective tissue diseases: relationship with HLA-Dw2 and HLA-Dw3 antigens in primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum. 25, 662 - 667

100. Marché, F. (1946). Revue du rheumatisme et des maladies ostéoarticulaires. 13/10, 295 - 302

101. Mattioli, M., Reichlin, M. (1974). Heterogenity of RNA-protein antigen reactive with sera of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 17, 21 - 29

102. McCarty, D.J. (Ed.) (1979). Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology. Lea & Febiger. 9 th ed. Philadelphia. S. 810 - 824

103. McCarty G. (1986). Autoantibodies and their relation to rheumatic diseases. Med. Clin. North. Am. 70(2), 237 - 261

104. Mikulicz, J.M. v. (1892). Eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen- und Mundspeicheldrüsen. Beitr. Chir. (Festschrift für Th. Billroth). S. 610 - 612.pa

105. Miyachi, K., Nouto, M., Maeno, Y., Suzuki, S., Hamamoto, T., Sugima, M., Kasahara, M., Toirikai, K., Umeda, H. (1983). Sialographic study in patients with and without antibodies to Sjögren's syndrome A (Ro). J. Rheumatol. 10, 3, 387 - 394

106. Miyasaka, N., Seaman, W., Bakshi, A., Sauvezie, B., Strand, B., Pope, R., Talal, N. (1983). Natural killing activity in SS. Arthritis Rheum. 26 (8), 954 - 60

107. Morgan, W.S. (1954). The probable systemic nature of Mikulicz's disease and its relation to Sjögren's syndrome. N. Engl. J. Med. 252/1, 5 - 8

108. Morgan, W.S., Castleman, B. (1953). Clinicopathologic study of Mikulicz's disease. Am. J. Pathol. 29, 471 - 475

109. Moutsopoulos, H.M. (1980). Clinical differences of Sjögren's syndrome in the presence and absence of rheumatoid arthritis. Ann. Int. Med. 92), 116 - 117

110. Moutsopoulos H.M., Chused, T.M., Mann, DL., Klippel, J.H., Fauci, A.S., Frank, M.M., Lawley, T.J., Hamburger, M.I. (1980). Sjögren's syndrome (sicca syndrome): current issues. Ann. Int. Med. 92 (part 1), 212 - 226

111. Moutsopoulos H.M., Mann, D.L., Johnson, A.H., Chused, T.M. (1979). Genetic differences between primary and secondary sicca syndrome. N. Engl. J. Med. 301, 761 - 763

112. Münzel, M. (1976). Die Biochemie der menschlichen Speicheldrüsensekrete. Diskussionsbemerkungen. Arch. Ohr-, Nas.-u. Kehlk.-Heilk. 213, 384 - 388

113. Nahir, A., Ben Arveh, H.,Szargel, R., Scharf, Y., Gutman, D., Blaustein, Y. (1979). Sialochemistry on evaluationg bromhexine treatment of Sjögren's syndrome. Br. Med. J. 833 - 836

114. Naschitz, J.E., Geshurun (1983). Quinidine induced sicca syndrome. J. Toxicol. 20 4 , 367 - 371

115. Neuss, O. (1955). Die Mikulicz'sche Krankheit und die "allergische Parotitis" sowie ihre mögliche Beziehungen zu Systemerkrankungen. Z. Laryng. 34, 307 - 312

116. Nime, F.A., Cooper, H.S., Eggleston, J.C. (1976). Primary malignant lymphomas of the salivary glands. Cancer 37, 906 - 912

117. Oxholm, P., Bundgaard, A., Birk Madsen E., Manthorpe, R., Rasmussen, F.V. (1982). Pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. Rheumatol. Int. 2, 174 - 181

118. Pavlidis, N.A., Karsch, J., Moutsopoulos, H.M. (1982). The clinical picture of primary Sjögren's syndrome. A retrospective study. J. Rheumatol. 9 5, 685 - 690

119. Pinkus, G.S., Dekker, A. (1970). Benign lymphoepithelial lesion of the parotid glands associated with reticulum cell sarcoma. Cancer 25, 121 - 127

120. Pope, R.M., McDuffy, S.J. (1981). IgG rheumatoid factor: analysis of various species of IgG for detection by radioimmunoassay. J. Lab. Clin. Med. 97, 842 - 853

121. Riva, G. (1945). Zur Kenntnis des Sjögrenschen Syndroms. Schweiz. Med. Wochenschr. 26, 376 - 378

122. Rooney, E., Lindsley, H.B. (1983). Sjögren's syndrome. An update. J. Can. Med. Soc. 482 - 485, 503

123. Rothman, S., Block, M., Hansen, F.V. (1951). Sjögren's syndrome associated with lymphoblastoma and hypersplenism. Arch. Dermatol. 63, 642 - 645

124. Saxena, R.K., Saxena, D.B., Saler, W.H. (1982). Defective T-cell response in beige mice. Nature 295, 240 - 241

125. Schaffer, A.J., Jacobson, A.W. (1927). Mikulicz's syndrome. A report of 10 cases. Am. J. Dis. Child. 34, 327 - 330

126. Schöninger. L. (1937). Über Keratitis filiformis bei Hypofunktion der Tränendrüsen. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 110, 357 - 359

127. Seifert, G. (1966). Die Mundspeicheldrüsen. Spezielle Pathologische Anatomie. Bd. I. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. S. 230 - 233

128. Seifert, G., Seiler, G. (1957). Vergleichende Untersuchungen der Kopfspeichel- und Tränendrüsen zur Pathogenese des Sjögren's Syndrom und der Mikulicz-Krankheit. Virchows Arch. 30, 402 - 415

129. Seligman, B.R., Rosner, F., Davenport, J. (1974). Primary lymphosarcoma of the parotid gland. Cancer 33, 239 - 243

130. Shearn, M.A. (1971). Sjögren's syndrome. In: Smith, L.H. (Ed.). Major problems in internal medicine, Vol. II, W.B. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto. S. 1 - 34

131. Shearn, M.A. (1977). Sjögren's syndrome. Med. Clin. North. Am. 61, 271 - 282

132. Shearn, M.A., Stephens, B.G., Tu, W.H. (1970). Virus-like structures in Sjögren's syndrome. Lancet I, 568 - 569

133. Shearn, M.A., Tu, W.H. (1965). Nephrogenic diabetes insipidus and other defects of renal tubular function in Sjögren's syndrome. Am. J. Med. 39, 312 - 318

134. Silberberg, D.H., Drachman, D.A. (1962). Late-life myopathy occuring with Sjögren's syndrome. Arch. Neurol. 6, 428 - 438

135. Sjögren, H. (1933). Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca (Keratitis filiformis bei Hyperfunktion der Tränendrüsen). Acta Ophthalm. 11, Suppl. 2, 1 -3

136. Sjögren, H. (1935). Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca II. Allgemeine Symptomatologie und Ätiologie. Acta Ophthalm. 13, 1 - 4

137. Sjögren, H. (1935). Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca III. Mikroskopische Veränderungen der Nasendrüsen. Acta Ophthalm. 13, 40 - 42

138. Sjögren, H. (1938). Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca IV. Mikroskopische Untersuchungen über das Initialstadium der Drüsenveränderungen. Acta Ophthalm. 16, 702 - 703

139. Sjögren, H. (1940). Idem VI. Das Sicca-Syndrom und ähnliche Zustände: Dakro-Sialo-Adenopathia atrophicans. Acta Ophth. 18, 369 - 374

140. Stahel, W. (1938). Das Sjögrensche Syndrom. Eine A-Hypovitaminose. Klin. Wochenschr. II, 1692 - 1694

141. Stenstam, T. (1947). On the occurence of Keratoconjunctivitis sicca in cases of rheumatoid arthritis. Acta Med. Scand. 127, 130 - 135

142. Sticker (1896). Atrophie und trockene Entzündung der Häute des Respirationsapparates. Dtsch. Arch. Klin. Med. 57, 118 - 121

143. Stock, L. (1924). Die Pathologie der Tränenorgane, Graefe-Saemisch, Hdb. d. ges. Augenhk. IX. (Berlin). S. 24 - 28

144. Strimlan, C.V., Rosenow, E.C. III, Divertie, M.B., Harrison, E.G. Jr. (1976). Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. Chest. 70, 354 - 361

145. Talal, N. (1976). Disordered immunoligic regulation and autoimmunity. Transplant. Rev. 31, 240 - 263

146. Talal, N. (1985). Sjögren's Syndrome. In: Rose, N.R., MacKay, I.R (Ed.). The autoimmune diseases. Orlando, San Diego, New York, Austin, London, Montreal, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press Inc. S. 145 - 159

147. Talal, N., Bunim, J.J. (1964). Development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome. Am. J. Med. 36, 529 - 540

148. Talal, N., Sokoloff, L., Barth, W.F. (1967). Extrasalivary lyphoid abnormalities in Sjögren's syndrome (reticulum cell sarcoma, "Pseudolyphoma", macroglobulinemia). Am. J. Med. 43, 50 - 65

149. Talal, N., Sylvester, R.A., Daniels, I.F., Greenspan, J.S., Williams, R.C. Jr. (1974). T and B lymphocytes in peripheral blood and tissue lesions in Sjögren's syndrome. J. Clin. Invest. 53, 180 - 189

150. Talal, N., Zisman, E., Schur, P.H. (1968). Renal tubular acidosis, glomerulonephrithis and immunologie factor in Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum. 11, 774 - 786

151. Theofilopoulos, A.N., Eisenberg, R.A., Bourdon, M., Crowell, J.S. Jr, Dixon, F.J. (1979). Distribution of lymphocytes identified by surface markers in murine strains with systemic lupus erythematosus-like syndromes. J. Exp. Med. 149, 516 - 534

152. Tu, W.H., Shearn, M.A., Lee., J.C., Hopper, J. Jr. (1968). Interstitial nephritis in Sjögren's syndrome. Ann. Intern. Med. 69, 1163 - 1170

153. Uffenorde, J., Wünsch, P.H., Naujoks, J. (1982). Klinische und histologische Aspekte in der Bewertung der myoepithelialen Sialadenitis. HNO. Springer-Verlag. 30, 53 - 55

154. Vanotti, G. (1948). Eine B_2-Hypovitaminose bei Sjögren'schem Syndrom. Helvet. Med. Acta 15, 511

155. Whaley, K., Chisholm, D.M., Goudie, R.B. et al. (1969). Salivary duct autoantibody in Sjögren's syndrome: correlation with focal sialadenitis in the labial mucosa. Clin. Exp. Immunol. 4, 273 - 282

156. Whitehouse, A.C., Buckley, C.E., Nagaya, H., McCarter, J. (1967). Macroglobulinemia and vasculitis in Sjögren's syndrome. Am. J. Med. 43, 609 - 619

157. Whittingham, S., Mackay, J.R., Tait. B.D. (1983). Autoantibodies to small nuclear ribonucleoproteins. A strong association between anti-SS-B ((La), HLA-B8, and Sjögren's syndrome. Aust. NZ. J. Med. 13, 565 - 570

158. Wilson, R.W., Provost, T.T., Bias, W.B., Alexander, E.L., Eldow, D.W., Hockberg, M.C., Stevens, M.B., Arnett, F.C. (1984). Sjögren's syndrome. Influence of multiple HLA-D region alloantigens. A clinical and serologic expression. Arthritis Rheum. 27, 1245 - 1252

159. Wißmann, A. (1932). Keratitis filiformis als Teilsymptom innersekretorischer Störungen. Dtsch. Med. Wochenschr. 58, II, 1525

160. Wooley, P.H., Griffin, J., Panavi, G.S., Batchelot, J.R., Welsh, K.I., Gibson, I. J. (1980). HLA-DR antigens and toxic reaction to sodium autothiomalate and D-penicillamine in patients with rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med. 303, 300 - 302

161. Yoshinoya, S., McDuffy, S., Alarcón-Segovia, D., Pope, R.M. (1982). Detection and partial characterization of immune complexes in patients with rheumatoid arthritis plus Sjögren's syndrome and with Sjögren's syndrome alone. Clin. Exp. Immunol. 48, 339 - 347

- Anhang -

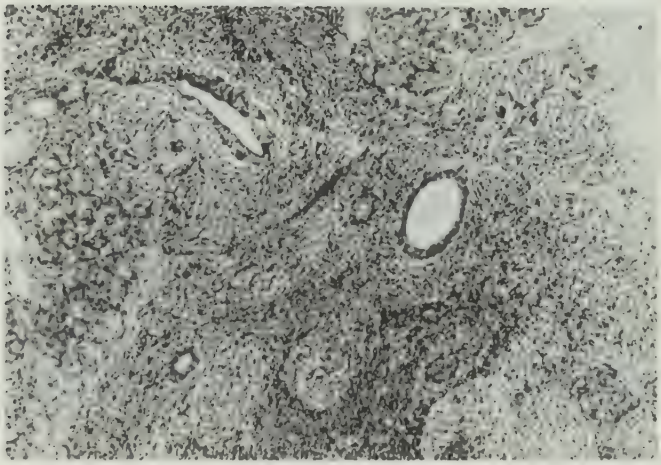

Abb. 1: Sehr schwere Entzündung mit dichtstehenden Rundzellen, Gangektasien und Parenchymuntergang. H.-E., Vergr. 90-fach.

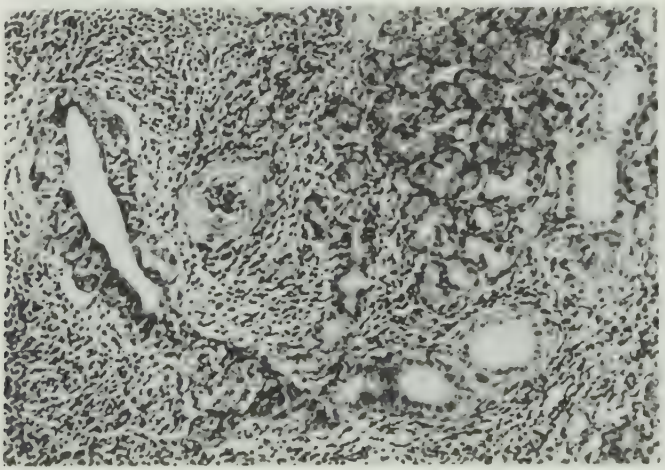

Abb. 2: Ausschnitt aus Abb. 1. Nachbarschaft von gut erhaltenen Endstücken und schwerer Entzündung. H.-E., Vergr. 180-fach (s. auch S. 68).

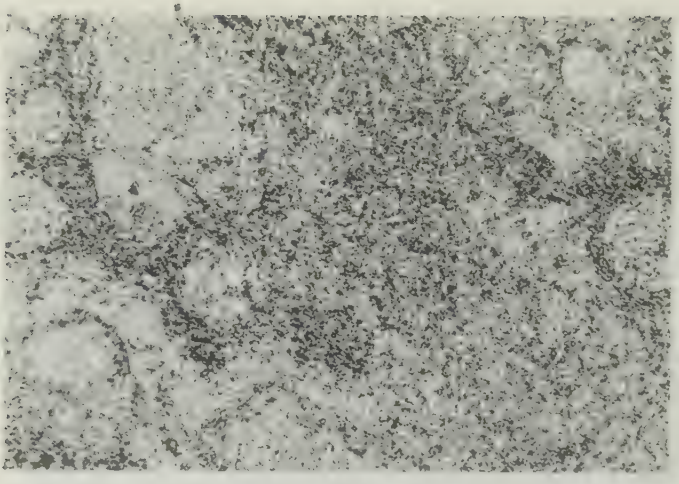

Abb. 3: Mehrere myoepitheliale Zellinseln, praktisch vollständige Zerstörung des Parotisparenchyms. H.-E., Vergr. 90-fach.

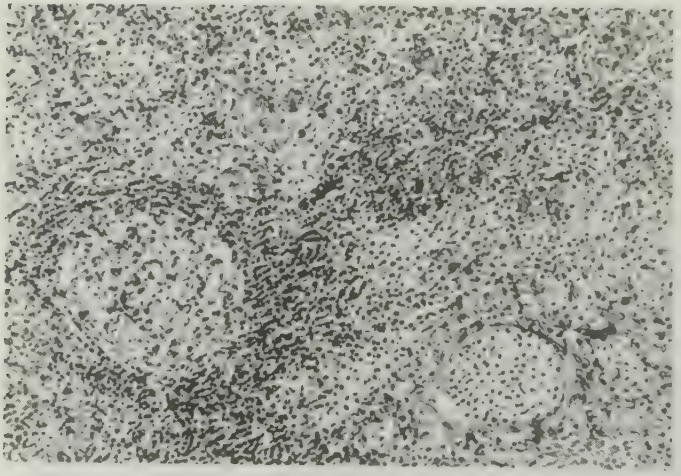

Abb. 4: Ausschnitt aus Abb. 3. Myoepitheliale Zellinseln. H.-E., Vergr. 180-fach (s. auch S. 68).

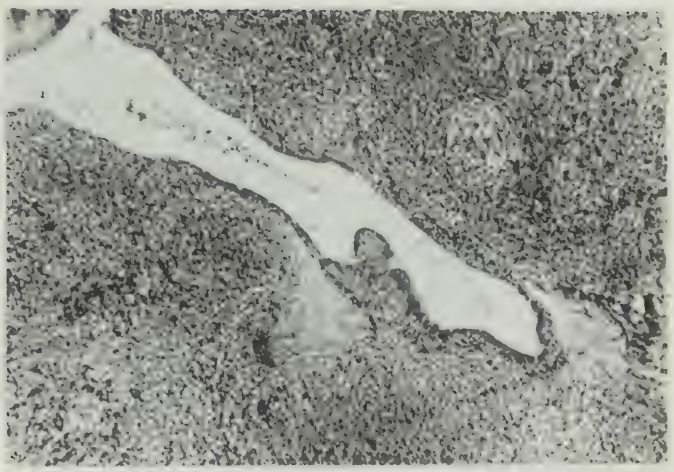

Abb. 5: Erhebliche Ektasie der Ausführungsgänge. Ausgedehnte Entzündung bei praktisch nicht mehr Drüsenparenchym. H.-E., Vergr. 70-fach.

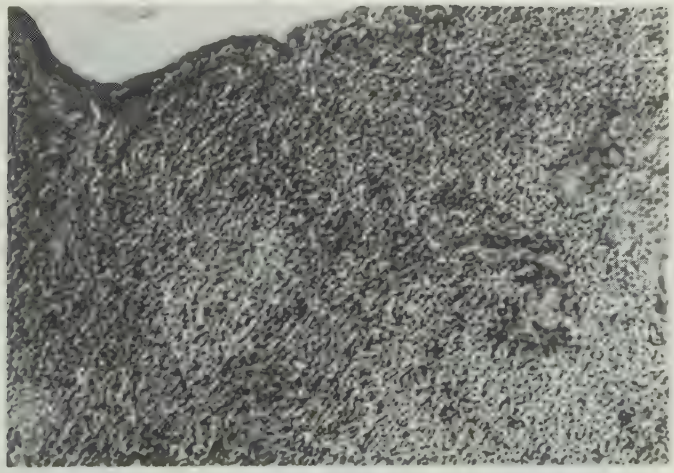

Abb. 6: Ausschnitt aus Abb. 5. Im Entzündungsfeld nur noch einzelne Drüsengänge erkennbar. H.-E., Vergr. 125-fach (s. auch S. 70).

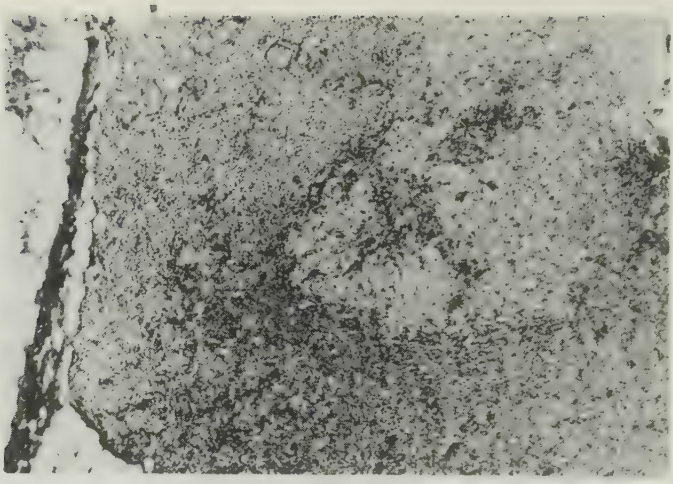

Abb. 7: Nebeneinander von Drüsengewebe und diffuser Entzündung mit fortschreitendem Parenchymuntergang. H.-E., Vergr. 90-fach.

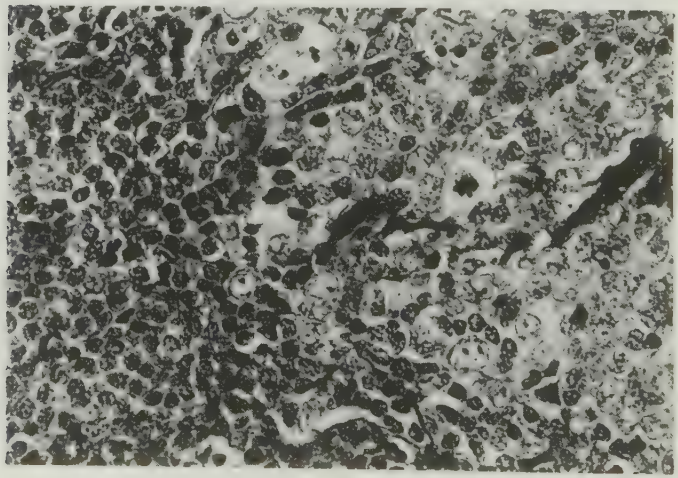

Abb. 8: Ausschnitt aus Abb. 7. H.-E., Vergr. 580-fach (s. auch S. 72).

Für die Überlassung des Themas, die freundliche Unterstützung während der Ausarbeitung und die Übernahme der Fotoarbeiten möchte ich mich bei

Herrn Prof. Dr. E. Steinbach

ganz herzlich bedanken.

Ebenso gilt mein Dank

Prof Dr. P. A. Berg und

Herrn Dr. E. Stechemesser sowie

den Mitarbeitern des Immunologischen Labors

der Medizinischen Universitätsklinik

für die Durchführung der immunologischen Untersuchungen und die Beratung bei der Auswertung.

Lebenslauf

Am 2. Februar 1957 wurde ich, Gabriele Ebert, als Tochter des Bezirksingenieurs Ernst Scheiding und seiner Ehefrau Ella, geb. Müller, in Sigmaringen geboren.
Am 11. Mai 1984 Heirat des Betriebswirtschaftlers und Realschullehrers Klaus-Eberhard Ebert.

Ab Ostern 1964 besuchte ich die Volksschule in Krauchenwies, ab Herbst 1976 die Liebfrauenschule (Gymnasium) in Sigmaringen und ab Herbst 1969 das Staatliche Gymnasium in Sigmaringen, wo ich am 25. Mai 1976 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1977 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen. Die Ärztliche Prüfung legte ich am 2. November 1983 im Kreiskrankenhaus Sigmaringen, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen, ab. Am 29. Dezember 1983 wurde mir die Approbation erteilt.

Vom 1. Januar 1984 bis 30. April 1986 und wiederum vom 10. November 1986 bis 30. Juni 1987 war ich Assistenzärztin in der Anästhesieabteilung der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik in Tübingen, zunächst unter der Leitung von Prof. Dr. med. G. Clauberg und nach dessen Tod unter der Leitung von Frau Dr. med. J. Gerstein.

Seit 1. Juli 1987 bin ich Assistenzärztin in der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Hechingen unter der Leitung von Priv. Doz. Dr. med. G. Breucha.

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)